

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
<a href="#">normas</a>	<a href="#">cartas</a>	<a href="#">enlaces</a>	<a href="#">sefc</a>	<a href="#">inicio</a>

## contenido

### artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* un artículo original.

El artículo está firmado por Toni Monleón Getino, titulado [Uso de la simulación en la investigación clínica](#).

### revisiones bibliográficas

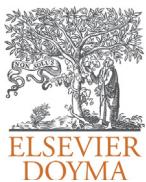
Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología y bioética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

- [Obligación de publicación de resultados en el registro europeo de ensayos clínicos \(EU-CTR\).](#)
- [La AEMPS publica el Registro público Unificado de Empresas de Sustancias Activas \(RUESA\).](#)

### próximo número

[nº 91 - septiembre-octubre de 2014.](#)



## Investigación clínica y bioética

## Uso de la simulación en la investigación clínica

## Use of the simulation in the clinical investigation



Toni Monleón-Getino

Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 13 de septiembre de 2013

Aceptado el 17 de octubre de 2013

On-line el 13 de noviembre de 2013

## Introducción

*Perspectiva actual en la Unión Europea*

La investigación clínica se orienta hacia la búsqueda y el desarrollo de fármacos y tecnologías sanitarias cada vez más eficaces y seguras, y que estas lleguen a los clínicos asistenciales y a los pacientes. Con el séptimo Programa Marco de Investigación 2007-2013 (VIIPM)<sup>1,2</sup> la Unión Europea (UE) apostó, entre otros razonamientos, por la implantación de la simulación para optimizar las nuevas tecnologías sanitarias dedicando uno de los apartados a salud. En el Servicio de Información de CORDIS de la UE pueden verse las principales características de los proyectos<sup>3</sup> relacionados con la *clinical trial simulation* (CTS, «simulación de ensayos clínicos») por valor de unos 18 millones de euros dentro del VIIPM.

También constan 345 proyectos de simulación en temas relacionados con la salud dentro del VIIPM, ya sea en realización o bien realizados. Estas cifras constatan que la UE apuesta por el uso de esta tecnología, no solo en el presente, sino en el futuro de la salud de sus ciudadanos, aunque con matices. Las técnicas de simulación deben usarse, entre otras muchas que hay, en procesos de validación interna de resultados y dentro de su justa medida.

*Desarrollo clínico y uso de la simulación en salud. Situemos los ensayos clínicos*

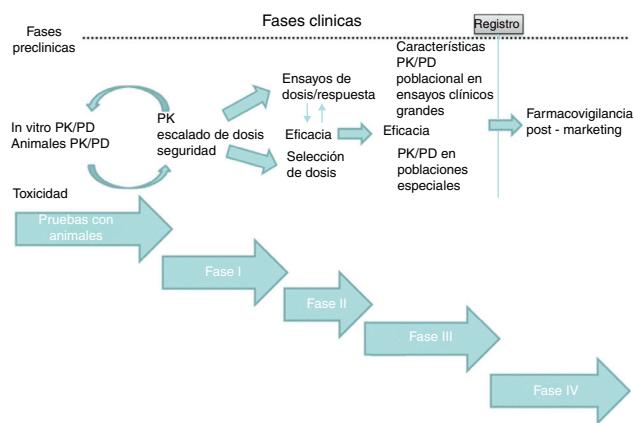
El desarrollo clínico de un nuevo fármaco comprende la elaboración de ensayos clínicos con arreglo a un proceso de investigación secuencial y acumulativo de conocimientos estructurado en 4 fases (fig. 1). La información generada durante las fases iniciales del desarrollo clínico se utiliza para conocer mejor las características del fármaco y su comportamiento en el organismo

humano, y así poder diseñar estudios posteriores que aporten la evidencia empírica y causal necesaria para establecer la seguridad y eficacia terapéutica de una determinada pauta posológica del fármaco en investigación. Una revisión extensa de las diferentes fases de un ensayo clínico puede encontrarse en Monleón (2009)<sup>4</sup>, y un resumen muy breve del mismo en la figura 1, donde pueden observarse las pruebas preclínicas previas al ensayo clínico de las fases I a III y la fase IV o de poscomercialización del fármaco, aunque existe bibliografía más específica<sup>5,6</sup> que la que se presenta en este breve artículo. Estas fases pueden superponerse, pero se diferencian por sus objetivos<sup>7,8</sup>, que pueden verse en la tabla 1.

Por otra parte, el uso de modelos matemáticos como instrumentos de evaluación de alternativas es cada vez mayor en la evaluación económica de servicios y tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en la gestión sanitaria. Hasta ahora se han usado fundamentalmente 2 tipos de modelos: 1) árboles de decisión, que han sido muy utilizados para las enfermedades de carácter agudo, y 2) modelos de Markov, que han sido usados en enfermedades crónicas o que presentan estados de salud recurrentes<sup>5</sup>. Sin embargo, tanto unos como otros presentan importantes limitaciones a la hora de modelar de forma realista ciertos procesos o enfermedades, y por ello está creciendo el interés y el uso de los modelos de simulación de episodios discretos<sup>9-11</sup>, especialmente útil para extrapolar los resultados de los ensayos clínicos a la farmacoeconomía<sup>12</sup>.

La CTS en el sentido del cálculo del tamaño de la muestra o del cálculo de la potencia estadística ha sido ampliamente utilizada en los últimos 15 años<sup>13,14</sup>, especialmente en aquellos diseños experimentales complejos en que se empleaban diversas variables primarias y secundarias, y las repercusiones en el cálculo del tamaño de la muestra eran importantes. Un ejemplo de este tipo de estudios se halla en Sankok et al.<sup>15</sup>, y fue realizado bajo los auspicios de la *Food and Drug Administration* (FDA). Otros ejemplos de la aplicación de la simulación a los ensayos clínicos oncológicos, especialmente a optimizar su diseño y disminuir el tamaño muestral utilizando diseños secuenciales y análisis

Correo electrónico: amonleong@ub.edu



**Figura 1.** Esquema de las diferentes fases del desarrollo de un fármaco: las preclínicas, las clínicas I a III, y la fase IV o de poscomercialización del fármaco. PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia.

intermedios, se encuentran en Monleón et al. (2008)<sup>4</sup>. La FDA dedica también diversas recomendaciones del uso de la estadística bayesiana para la realización de ensayos de tipo secuencial (*interim analysis*) en la guía *Guidance for industry and FDA staff. Guidance for the use of bayesian statistics in medical device clinical trials*<sup>16</sup>.

El objetivo de este manuscrito es actualizar la información disponible sobre la implantación de la CTS, describir qué dicen las grandes agencias gubernamentales (FDA y European Medicines Agency [EMA]) sobre la cuestión, ver qué tipos de CTS y en qué tipos de ensayos se están utilizando, así como enumerar sus limitaciones. En el artículo se mostrará cómo realizar en la práctica una CTS y, finalmente, se presentará un apartado especial sobre la importancia de la estadística bayesiana en CTS.

### Implantación actual de la tecnología. ¿Qué dicen las grandes agencias reguladoras (Food and Drug Administration/European Medicines Agency) sobre su uso?

Una revisión sobre la implantación actual de la CTS se encuentra en la conferencia *Clinical trial simulations in the critical path initiative and regulatory decision making*<sup>17</sup> que fue auspiciada por la FDA. En *Clinical trial simulations: Applications and trends*<sup>15</sup> se presenta una interesante descripción pormenorizada de estudios de simulaciones y uso de modelización en los ensayos clínicos en áreas concretas como fármacos antidiabéticos (página 175), cardiovasculares (página 199), quimioterápicos, infecciones y resistencia a infecciones (página 251), psiquiátricos (página 329 y 345), y un interesante capítulo de fármacos de uso en Pediatría (página 401).

La FDA en una de sus directrices<sup>18</sup> indica que reconoce que la planificación de ensayos se puede mejorar por CTS empleando modelos farmacológicos cuantitativos de exposición-respuesta, efectos en el grupo de placebo, y de progresión de la enfermedad. La FDA indica que le gustaría fomentar el uso de esta técnica para

facilitar la exploración de alternativas de diseño de prueba para aumentar la probabilidad de éxito de los ensayos (*Guidance for industry. End-of-phase 2A meetings, FDA*<sup>18</sup>). En la **tabla 2** pueden observarse algunos fármacos cuyas aprobaciones en la FDA han tenido en cuenta el uso de CTS<sup>17,19-21</sup>.

No se han encontrado referencias sobre normativas explícitas de la EMA con respecto al uso de la CTS para la aprobación de un fármaco basadas o apoyadas por CTS. Solo se encontró una escueta referencia al uso de la simulación y la modelización en los ensayos clínicos: «*Modelling and simulation methodology provides an opportunity to improve the efficiency of medicine development, as well as to facilitate the regulatory assessment of medicines. It can be applied in a range of areas, including early medicine development, dose finding, clinical pharmacology, studying special populations, and the optimisation and analysis of pivotal clinical trials*<sup>22</sup>. A pesar de la ausencia de normativa de la EMA, esto no quiere decir que en las evaluaciones no se haga referencia a ello. Esta agencia ha realizado recientemente el *Workshop European Medicines Agency-European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations modelling and simulation workshop*<sup>23</sup> sobre esta temática.

Otros ejemplos de ensayos clínicos recientes que han sido simulados previamente a su realización pueden verse en numerosos estudios<sup>5,24-26</sup>, pero una buena recopilación de casos se encuentra en el libro editado por Kimko y Peck en 2011<sup>21</sup>, que ha sido comentado anteriormente. En Mandel et al. (2013)<sup>24</sup> se presenta un análisis que tiene como objetivo cuantificar el efecto de fingolimod, un tratamiento oral para la esclerosis múltiple remitente recidivante, en la progresión de la discapacidad. En Bruno et al. (2012)<sup>25</sup> se realizan diversas simulaciones de dosis de capacitabina y docetaxel en cáncer de mama metastásico antes de realizar un ensayo clínico de fase III pivotal de capacitabina y docetaxel a partir de los resultados de un ensayo fase II.

Existe evidencia de que las CTS se encuentran incluidos en muy pocos protocolos de ensayos clínicos, pero la expansión de las capacidades de la industria cada vez es mayor, como puede comprobarse en la **tabla 2**, más teniendo presente que un 40-45% de los proyectos con CTS de la industria farmacéutica se encuentran dentro de la fase I a III<sup>15</sup>, aunque estos datos deben tomarse con prudencia, ya que la cita es de 2007 y no se ha encontrado una actualización más reciente. En la **tabla 2** no se indica en ningún caso que la aprobación del medicamento se haya basado en una CTS, sino que se ha utilizado como una información más y complementaria dentro de la evaluación global del fármaco. Hay que tener presente que las agencias también aceptan las extrapolaciones, el efecto clase y muchas otras asunciones en su toma de decisión para determinados aspectos de las condiciones de uso de un medicamento, y la CTS es un punto adicional en este largo y complejo proceso.

Científicos de la FDA utilizan actualmente *software* de CTS (ver más adelante) para mejorar el modelado en un ensayo clínico cuantitativo. El objetivo suele ser mejorar el diseño del ensayo y predecir los resultados en base a la sistematización de la información vinculada a los resultados esperables, como puede verse en la **figura 2**.

**Tabla 1**

Objetivos de las diferentes fases de un ensayo clínico

Fase del ensayo clínico	Objetivo
Fase I	Pretenden demostrar seguridad de la molécula y orientar hacia la pauta de administración más adecuada para fases posteriores
Fase II	Pretenden obtener información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta. Son estudios terapéuticos exploratorios
Fase III	Evaluán la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales y con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada. Son estudios terapéuticos de confirmación
Fase IV	Estudian la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria, así como condiciones de uso diferentes a las autorizadas, como nuevas indicaciones

**Tabla 2**

Algunos fármacos cuyas aprobaciones en la Food and Drug Administration han sido complementadas con simulación de ensayos clínicos<sup>10</sup>

Escenario	¿Qué se solicitaba en el registro del fármaco?
Aprobación pediátrica de trileptal	Indicación como monoterapia y dosis sin eficacia clínica
Aprobación de un subgrupo de ácido zoledrónico	Aprobación para la dosificación en insuficiencia renal con estudio clínico
Evaluación de la seguridad de busulfán en pacientes pediátricos	Recomendaciones de etiquetado para la monitorización terapéutica de fármacos sin estudio clínico
Bloqueador del canal de calcio debido a la dosificación	Aprobación de dosificación más óptima con nuevos ensayos

Fuente: Monleón et al.<sup>10</sup>

**Tabla 3**

Tipos de simulación de ensayos clínicos según Lesko (2007)

1. Modelo de desarrollo: modelos PK-PD, a veces relacionados con la progresión de la enfermedad y el efecto del placebo, donde se tienen en cuenta modelos con covariables, la variabilidad, la respuesta del placebo, etc.
2. Ejecución del modelo: simular los ensayos clínicos con el fin de dar respuestas a preguntas específicas: la dosis óptima, la probabilidad de beneficio o riesgo, el tamaño de la muestra, los efectos del abandono de la medicación (incumplimiento) y la respuesta placebo
3. Análisis de ejecución: visualizar los datos, cualificar biomarcadores, análisis de sensibilidad de las características de diseño, informar de las decisiones tomadas, etc.

PK-PD: farmacocinética/farmacodinamia.

Fuente: Lesko<sup>17</sup>.

### Límites de la simulación de ensayos clínicos y dificultades para su generalización

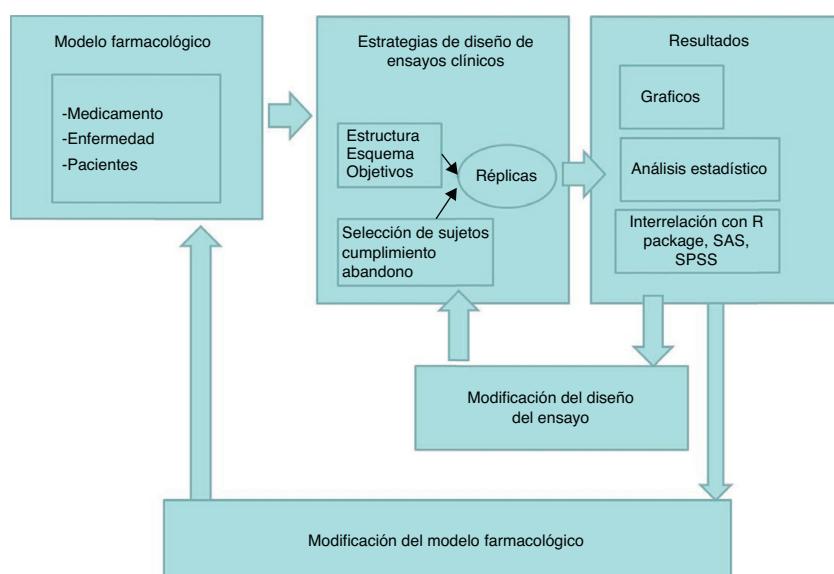
No todo son ventajas y la CTS no siempre puede utilizarse. En primer lugar, debe comentarse que la CTS no puede sustituir la realidad, solo ayudar; no haber hecho el experimento correcto no puede ser sustituido por una buena y correctísima CTS. Otra gran dificultad es que no existe un estándar para realizar CTS, no existe un manual que indique: en este caso debes hacer esto y en este otro caso debes hacer lo otro. Sí que existen manuales donde se presentan ejemplos, metodología, software, pero son tantos y tan variados tipos de ensayos clínicos, objetivos, datos, covariables, propiedades estocásticas de las variables de medida que es casi imposible generalizar todos los escenarios posibles.

Por otra parte, hay que comentar que aunque se realice una correctísima CTS, en ciencia todo tiene una limitación y debemos conocer hasta dónde puede llegar con esta metodología. El primer error o límite sería utilizar CTS para intentar predecir los resultados clínicos durante más tiempo del estudiado en el ensayo clínico, lo que puede no ser correcto: no debemos extrapolilar las

conclusiones extraídas fuera del rango de las observaciones utilizadas para construir el modelo en que se basa el ensayo clínico (por ejemplo, un modelo farmacológico farmacocinética/farmacodinamia [PK/PD]). Todas las hipótesis empleadas en estas extrapolaciones deben ser explícitamente formuladas y verificadas minuciosamente mediante el análisis de sensibilidad.

### Tipos de simulaciones que se están utilizando actualmente y razón de su utilización

Una clasificación general de los tipos de CTS, compartida por Kimko y Peck (2011)<sup>21</sup> y citada en el capítulo 1 de *Clinical trial simulation and quantitative pharmacology*, es la que diferencia los modelos según el propósito general de la CTS. En esta clasificación se distingue entre: 1) modelos donde se recogen objetivos relacionados con el ensayo y su ejecución, como los de tipo estadístico, que tienen que ver con el tamaño muestral o la potencia estadística; 2) modelos de progresión de la enfermedad, donde se tienen en cuenta los cambios fisiopatológicos de los sujetos durante el ensayo, y 3) modelos farmacológicos. Otra



**Figura 2.** Esquema de simulación de ensayos clínicos.

R: R Project for Statistical Computing; SAS: Statistical Analysis Systems; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

**Tabla 4**

Razones para utilizar la simulación de ensayos clínicos según Lesko (2007)

1. Para replicar el comportamiento de los procesos modelados y realizar predicciones (por ejemplo, acerca de la dosis óptima)
2. Para construir modelos integrados con más variables (por ejemplo, el cambio longitudinal [tiempo] en biomarcadores)
3. Visualizar las relaciones no lineales entre variables (por ejemplo, la exposición y el beneficio o riesgo)
4. Marco normativo: para evaluar posibles cambios normativos en ensayos clínicos por parte de las agencias reguladoras como, por ejemplo, diseños secuenciales novedosos, y facilitar la futura aprobación de diseños similares

Fuente: Lesko.<sup>17</sup>

clasificación puede observarse en la **tabla 3** y se ha adaptado de Lesko (2007)<sup>17</sup>; está referida a cuando se hace la simulación durante la modelización, durante la ejecución o bien durante el análisis de la ejecución del modelo.

Algunas de las principales razones para utilizar CTS serían las que se resumen en la **tabla 4**, y van desde construir modelos integrados con diferentes variables principales, hasta tener en cuenta comportamientos no lineales de las variables de estudio, pasando por realizar predicciones o bien prever variaciones en la regulación que todavía no se han producido.

En la **tabla 4** se presenta una razón novedosa para la realización de una CTS: evaluar posibles cambios normativos en ensayos clínicos por parte de las agencias reguladoras como, por ejemplo, diseños secuenciales novedosos y eficientes. Estas CTS pretenden facilitar la futura aprobación de diseños similares, como es el caso del realizado por Levin et al. (2011)<sup>27</sup>, donde se presenta un ensayo innovador, aleatorizado de fase II/III, de tenecteplasa frente a rt-PA para el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Se realizaron más de 1.000 escenarios de simulación, cada uno involucrando 40.000 repeticiones para intentar demostrar la eficiencia de un novedoso diseño secuencial con un nuevo criterio de parada, obteniéndose resultados muy interesantes.

### Simulación de un ensayo clínico

Para simular un ensayo clínico existen muchas metodologías, tipos, programas informáticos, etc. Una amplia revisión puede encontrarse en Monleón y Ocaña (2006)<sup>2</sup>, donde se explica la simulación de diversos ensayos clínicos con objetivos diversos, como el cálculo del tamaño muestral o simplemente con objetivos PK/PD. A su vez, una buena descripción de la base matemática de cómo simular ensayos clínicos basados en modelización de efectos fijos, lineales generalizados y no lineales puede encontrarse en el libro *Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology* (páginas 103 a 136), en el apartado dedicado a *Linear, generalized linear, and nonlinear mixed effect models*<sup>28</sup>.

Una metodología habitual para simular ensayos clínicos es crear una sintaxis o unas librerías utilizando la sintaxis de un paquete estadístico profesional; así, en el trabajo de Monleón y Ocaña (2006)<sup>2</sup> se utilizó el paquete estadístico SAS<sup>29</sup> para llevar a cabo las simulaciones, o bien un programa informático que ejecuta modelos de simulación de episodios discretos realizado en C (LeanSim<sup>30</sup>, Universidad Politécnica de Cataluña). Otro artículo interesante que explica la simulación de un ensayo clínico de fase III puede verse en Monleón et al. (2004)<sup>31</sup>, donde se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para aproximar la respuesta al fármaco. Las macros de SAS específicas para la realización de ensayos clínicos farmacológicos pueden encontrarse en la Unidad de Bioestadística de la *School of Public Health* de la *University of Minnesota*<sup>32</sup>. Pueden encontrarse sintaxis estadísticas para crear CTS en paquetes estadísticos gratuitos y ampliamente difundidos, como en R Package o en C<sup>33,34</sup>.

Algunos programas informáticos, como ICEBERGSIM-Clinical Trial Simulator<sup>35</sup>, son gratuitos y han sido creados gracias al VI Programa Marco de la UE para permitir a la industria farmacéutica incorporar esta tecnología. Este programa informático ha sido creado por el consorcio Practihc (*Pragmatic Randomized Controlled*

*Trials in Healthcare*), que es una acción financiada por la UE, que proporciona herramientas de libre acceso, y la capacitación y orientación a los investigadores en los países en desarrollo que estén interesados en realizar CTS. Este programa informático permite simular decisiones y estimaciones de parámetros clínicos (como la tasa de respuesta del medicamento ensayado) realizadas utilizando datos obtenidos en ensayos clínicos anteriores. Se puede calcular el número de pacientes y la potencia estadística que se debería utilizar. Se puede utilizar también para determinar y mostrar las consecuencias de diferentes decisiones de los ensayos clínicos.

Los usuarios también pueden especificar las proporciones de pacientes que podrían abandonar el seguimiento o no podrían cumplir con sus tratamientos. En la **figura 3** puede verse una simulación de un sencillo ensayo clínico aleatorizado (grupo control y grupo tratado) con el programa ICEBERGSIM, donde la *relative risk reduction* (RRR, «reducción del riesgo relativo») es de 26,1% para el grupo de interés (tratamiento) frente al grupo control. En esta figura puede verse también el intervalo de confianza del RRR frente al valor p de significación para la variable principal del modelo. Se ha utilizado un determinado nivel de significación, potencia, tasa de abandonos, nivel de cumplimiento, etc. Esto permite determinar mejor el número de pacientes necesario para el ensayo y las consecuencias de los diferentes escenarios de lo que pasaría si el ensayo clínico no fuera bien.

Otro programa informático comercial muy difundido, especialmente en EE. UU., para la realización de CTS es el *Pharsight Trial Simulator*<sup>36</sup>, que permite definir y probar modelos de fármacos interactivos, explorar y comunicar los atributos de diseño del estudio, y la realización de análisis estadísticos y de sensibilidad a través de resúmenes gráficos y estadísticos.

### ¿Cómo añadir nuestra experiencia clínica anterior a un nuevo ensayo clínico?

El Teorema de Bayes permite calcular la probabilidad de que ocurra un suceso, condicionada a la ocurrencia de otro anterior



Figura 3. Simulación de ensayo clínico con el programa ICEBERGSIM.

(probabilidad condicionada). Una aplicación del Teorema de Bayes es el estudio de las pruebas diagnósticas, ya que es la base para los cálculos de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos. La novedad de aplicar la metodología bayesiana en la práctica médica consiste en tener en cuenta información externa previa o «probabilidad a priori», y calcular cómo se modifica mediante la evidencia o «verosimilitud» proporcionada por determinadas pruebas empíricas, para obtener una nueva probabilidad condicionada por la evidencia empírica o «probabilidad a posteriori». También permite realizar análisis secuenciales (la observación repetida de determinado suceso un número de veces no fijadas de antemano) e incorporar al razonamiento las probabilidades subjetivas<sup>37,38</sup>.

La FDA<sup>19</sup> indica que algunas estrategias de modelado y CTS se prestan a un enfoque bayesiano que podría ser útil. La probabilidad predictiva bayesiana depende de las probabilidades de los resultados condicionados a los que se ha observado hasta un punto intermedio (análisis intermedio, *interim analysis*, corte de datos), puede ayudar a la hora de decidir si se debe continuar el estudio, aumentar el tamaño muestral o bien parar<sup>16</sup>. De esta manera el diseño del estudio es todavía capaz de mantener el control sobre el error de tipo I (falso positivo) en el diseño frecuentista.

Una revisión muy interesante sobre el uso del Teorema de Bayes en los ensayos clínicos aparece en Vallvé (2003)<sup>39</sup>. La idea básica es que nunca comenzamos un estudio sin un conocimiento previo de la enfermedad y de su tratamiento. Los datos que resultarán de dicho estudio se utilizarán para modificar nuestros conocimientos previos, así:

Probabilidad posterior = constante × verosimilitud × probabilidad previa

Por ejemplo, si hay que planificar un nuevo ensayo clínico donde el objetivo principal es la tasa de respuesta de un nuevo medicamento ( $n = 20$  pacientes), podemos utilizar la experiencia anterior de otros ensayos clínicos para simular la tasa de respuestas del nuevo grupo. Debe contarse con información relevante, como saber que en un ensayo anterior ha obtenido una tasa de respuestas del 40% ( $\theta = 0,4$ ), y teniendo datos de cuál es la distribución de probabilidades de  $\theta$ :

$\theta \rightarrow Beta(\alpha, \beta)$ , distribución de probabilidades beta, la tasa de respuesta  $\theta \in (0, 1)$

En el estudio clínico previo, se determinó que  $\theta = 0,4$  y  $\theta \rightarrow Beta(9,2, 13,8)$

Aplicando el criterio del Teorema de Bayes:

$$\text{Probabilidad posterior} = \text{constante} \times \text{verosimilitud} \\ \times \text{probabilidad previa}$$

Determinamos, utilizando un método bayesiano computacional con WINBUGS<sup>40</sup> (Markov chain Monte Carlo), que la probabilidad para tener una tasa de respuesta ( $\theta$ ) superior o igual a 15 en 20 pacientes (tasa de respuesta del 75% o  $\theta \geq 0,75$ ) es de 0,151, es decir, muy baja.

## Conclusiones

La modelización y la CTS mejoran la eficiencia del desarrollo de los nuevos medicamentos y, en general, de las tecnologías sanitarias.

Para que la CTS tenga éxito debe existir una teoría biológica detrás del modelo, es decir, un proceso de modelado con vínculos causales que explique el proceso de acción del fármaco y su eficacia y eficiencia.

Una metodología habitual para simular ensayos clínicos es crear una sintaxis o unas librerías utilizando un paquete estadístico profesional.

El marco bayesiano proporciona una forma de postular modelos para el diseño del estudio y las opciones de adaptación que probabilísticamente podrían ocurrir, y es especialmente útil en los ensayos clínicos secuenciales.

## Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Jordi Ocaña, por introducirme en el mundo de la simulación, sus consejos y recomendaciones. A los revisores, por sus sugerencias y aportaciones.

## Bibliografía

1. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Oficina Europea. Programa Marco. Sector Salud [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.oficinaeuropea.es/programa-marco/cooperacion/salud>
2. Monleón A, Ocaña J. La simulación como herramienta de optimización de la investigación clínica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:702–4.
3. CORDIS. Community Research and Development Information Service, 2013 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: [http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=FP7\\_PROJ\\_EN&QZ\\_WEBSEARCH=clinical+trial+simulation&QM\\_PJA=&USR\\_SORT=EN\\_QVD+CHAR+DESC](http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=FP7_PROJ_EN&QZ_WEBSEARCH=clinical+trial+simulation&QM_PJA=&USR_SORT=EN_QVD+CHAR+DESC)
4. Monleón T. Introducción. En: Manual de introducción a la simulación de ensayos clínicos. Barcelona: Publicacions i Edicions, Universitat de Barcelona; 2009. p. 21–48, [http://www.publicacions.ub.es/liberweb/ensayos\\_clinicos/mas\\_contenidos.asp](http://www.publicacions.ub.es/liberweb/ensayos_clinicos/mas_contenidos.asp)
5. Tranchand B, Bruno R, Freyer G. Design of phase I studies in Oncology. En: Ette EI, Williams PJ, editores. *Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2007. p. 781–802.
6. Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. *Ensayos clínicos virtuales, ¿realidad o ficción?* *Farm Hosp*. 2005;29:153–7.
7. Cobos-Carbó A. *Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT)*. *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Supl 1:21–7.
8. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. *Ensayos en sujetos sanos*. En: Bakke OM, Carné X, García-Alonso F, editores. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Madrid: Mosby/Doyya Libros; 1994. p. 138–56.
9. Rodríguez-Barrios JM, Serrano D, Monleón T, Caro J. Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *Gac Sanit*. 2008;22:151–61.
10. Monleón T, Rodríguez-Barrios JM, Serrano D. PMC34 bibliographic review of discrete events simulation studies in health technology evaluation. *Value Health*. 2007;10 Suppl:A461A462.
11. Caro J, Möller J, Getsios D. Discrete event simulation: The preferred technique for health economic evaluations? *Value Health*. 2010;13:1056–60.
12. Gueyffier F, Strang CB, Berdeaux G. Contribution of modeling approaches and virtual populations in transposing the results of clinical trials into real life and in enlightening public health decisions. *Therapie*. 2012;67:367–74.
13. Pobrúchín M, Kieser M. Sample size calculation and blinded sample size recalculation in clinical trials where the treatment effect is measured by the relative risk. *Commun Stat Simul Comput*. 2013;42:1643–53.
14. Gao P, Liu LY, Mehta C. Adaptive designs for noninferiority trials. *Biom J*. 2013;55:310–21.
15. Sankok AJ, Huque MF, Dubey SD. Some comments on frequently used multiple end-point adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*. 1997;16:2529–42.
16. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry and FDA staff. Guidance for the use of bayesian statistics in medical device clinical trials. February 5, 2010 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071121.pdf>
17. Lesko JL. Clinical trial simulations in the critical path initiative and regulatory decision making. *Clinical Trial Simulations: Many questions, few answers*. AAPPS

- Annual Meeting, San Diego, California, 2007 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm106242.pdf>
18. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2009. Guidance for industry. End-of-phase 2A Meetings [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079690.pdf>
  19. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). February 2010. Guidance for industry. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs./Guidances/ucm201790.pdf>
  20. Gobburu JV, Marroum PJ. Utilisation of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation in regulatory decision-making. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:883–92.
  21. Kimko HHC, Peck CC, editors. Clinical trial simulations. Applications and trends (AAPS advances in the pharmaceutical sciences series). New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer; 2011. p. 527.
  22. European Medicines Agency. Methodologies and statistics [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general\\_content\\_000353.jsp&mid=WCOB01ac05800-baedd](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general_content_000353.jsp&mid=WCOB01ac05800-baedd)
  23. European Medicines Agency. European Medicines Agency-European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations modelling and simulation workshop. London, UK; 2011. [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2011/07/event\\_detail\\_000440.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2011/07/event_detail_000440.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c3)
  24. Mandel M, Mercier F, Eckert B, Chin P, Betensky R. Estimating time to disease progression comparing transition models and survival methods—An analysis of multiple sclerosis data. *Biometrics.* 2013;69:225–34.
  25. Bruno R, Lindbom L, Schaedeli Stark F, Chanu P, Gilberg F, Frey N, et al. Simulations to assess phase II non-inferiority trials of different doses of capicitabine in combination with docetaxel for metastatic breast cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1:e19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3600724/>
  26. Narwal R, Roskos LK, Robbie GJ. Population pharmacokinetics of sifalimumab, an investigational anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:1017–27.
  27. Levin B, Thompson JL, Chakraborty B, Levy G, MacArthur R, Haley EC. Statistical aspects of the TNK-S2B trial of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: An efficient, dose-adaptive, seamless phase II/III design. *Clin Trials.* 2011;8:398–407.
  28. Ezzet F, Pinheiro JC. Linear, generalized linear, and nonlinear mixed effect models. En: Ette El, Williams PJ, editors. *Pharmacometrics: The science of quantitative pharmacology.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2007. p. 103–36.
  29. Dmitrienko A, Molenberghs G, Chuang-Stein C, Offen G. Analysis of clinical trials using SAS: A practical guide. Cary: SAS Institute; 2005.
  30. Monleón T, Ocaña J, Vegas E, Fonseca P, Riera A, Montero J, et al. Flexible discrete events simulation of clinical trial using LeanSim. *Proceedings in computational statistics.* Heidelberg: Physica-Verlag/Springer; 2004: 1519–29.
  31. Monleón T, Ocaña J, Arnaiz JA, Carner X, Riba N, Soy D. Modelización, simulación y validación de un ensayo clínico de Fase I. Comunicación presentada en la IX Conferencia Española de Biometría. Oviedo, España, 2004.
  32. School of Public Health. University of Minnesota. Simulations using SAS procedures [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.biostat.umn.edu/~john-c/5421/notes.023b>
  33. Lawson B, Leemis L. Monte Carlo and discrete-event simulations in C and R. En: Mason SJ, Hill RR, Moench L, Rose O, editors. *Proceedings of the 2008 Winter Simulation Conference USA* [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.mathes.richmond.edu/~blawson/papers/wsc2008.pdf>
  34. Zhou M. Use software R to do survival analysis and simulation. A tutorial. Department of Statistics, University of Kentucky; 2013 [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.ms.uky.edu/~mai/Rsurv.pdf>
  35. European Commission's 5th Framework ICEBERGSIM, Clinical Trial Simulation tools [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://randomization.org/>
  36. Pharsight® software [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: [http://www.pharsight.com/products/prod\\_pts\\_home.php](http://www.pharsight.com/products/prod_pts_home.php)
  37. Monleón A, Barnadas A, Roset M, Hernández-Boluda JC, Pérez, P, Llombart, A. (Coordinación T. Monleón). Metodología de investigación y estadística en oncología y hematología (casos prácticos). Barcelona: EDIMAC; 2005.
  38. Monleón T, Barnadas A, Roset M. Diseños secuenciales y análisis intermedio en la investigación clínica: tamaño versus dificultad. *Med Clin (Barc).* 2009;132:437–42.
  39. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc).* 2003;121:384–8.
  40. Departament of Statistics. University of British Columbia. Introduction to Bayesian Monte Carlo methods in WINBUGS [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.stat.ubc.ca/~gavin/WinBUGSdocs/WinBUGS%20lectures%20.pdf>

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med* 2014; 160:477-83.

Aunque ClinicalTrials.gov tiene el potencial para ser un gran activo para los médicos, los pacientes y los investigadores, la validez de los resultados publicados es cuestionable debido a frecuentes discrepancias entre la base de datos y las publicaciones en revistas con “peer-review”. En este informe, los autores evaluaron la consistencia de los resultados de la base de datos en comparación con los de las publicaciones. No queda claro cuál de las dos fuentes ofrece los resultados más precisos, pero los autores sugieren que ClinicalTrials.gov puede proporcionar descripciones más completas de los acontecimientos adversos.

- Platt R, Kass NE, McGraw D. Ethics, Regulation, and Comparative Effectiveness Research: Time for a Change. *JAMA* 2014;311(15):1497-8.

Reflexión sobre la necesidad de adaptar los requisitos regulatorios y éticos para la investigación de la efectividad en la práctica clínica de estrategias terapéuticas, que pueden incluir desde la comparación de dos fármacos autorizados a la comparación de dos pautas de administración de medicamentos comercializados. Es una propuesta de ajustar los requisitos al riesgo de los ensayos; y entre los cambios propuestos se incluiría la dispensa de la necesidad de obtener el consentimiento informado en los sujetos sometidos a un ensayo de unas características muy concretas.

### bioética

- Modi N, Vohra J, Preston J, Elliott C, Van't Hoff W, Coad J, et al. Guidance on clinical research involving infants, children and young people: an update for researchers and research ethics committees. *Arch Dis Child* 2014 Jun 9. doi:10.1136/archdischild-2014-306444.

El Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) del Reino Unido ha actualizado su guía de investigación clínica en pediatría para investigadores y comités de ética de investigación. Algunos puntos importantes son:

- 1- La investigación que incluye intervenciones que comportan un riesgo mayor al riesgo mínimo puede ser aceptable si dichas intervenciones incluyen procedimientos diagnósticos o tratamientos que son importantes para el menor participante,
- 2- La inclusión de menores en situación de emergencia sin disponer del consentimiento de los padres es aceptable si el estudio ha sido aprobado por un comité ético y existe la posibilidad de consentir posteriormente,
- 3- Se considera que la sedación oral en menores sanos comporta un riesgo adicional mínimo y que solo se permite el uso de sedación con anestesia general si el balance beneficio/riesgo es positivo,
- 4- Los incentivos económicos para reclutar o derivar pacientes son inaceptables, y se permite el uso de anuncios si la información que incluyen es adecuada y han sido aprobados por un comité ético, y

5- Cualquier compensación o muestra de agradecimiento al menor por su participación en un estudio debe ser proporcional a la edad del menor, aprobada por un comité ético y adecuadamente explicada en la hoja de información al paciente.

- Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE. Informed consent, comparative effectiveness, and learning health care. *NEJM* 2014;370(8):766-8.

Artículo de opinión que plantea la posibilidad de reducir las exigencias en materia de solicitud del consentimiento informado en los estudios de investigación aleatorizados que evalúan la efectividad de distintas intervenciones, especialmente en el contexto de instituciones sanitarias universitarias. Los autores han propuesto un Marco ético para los centros sanitarios universitarios basados en siete obligaciones morales, de los cuales la mayoría van dirigidos a los investigadores, médicos o instituciones (respeto a los derechos y dignidad del paciente o proporcionar la mejor atención al paciente); sin embargo, también definen una obligación para los pacientes que es su contribución en conseguir un mejor sistema sanitario contribuyendo en las actividades de aprendizaje que se incluirán en su atención médica. Es marco ético planteado, exigente en términos de transparencia del sistema, prevé la participación de los pacientes en las tareas de establecer las prioridades de las actividades de investigación comparativa de la efectividad así como en la supervisión de dichas actividades en comités de ética.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona  
**Pilar Hereu.** Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

## noticias

### **Obligación de publicación de resultados en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EU-CTR).**

A partir del 21 de Julio de 2014 es obligatorio que los promotores de los ensayos clínicos comuniquen los resultados de los mismos en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EU-CTR). El Registro de Ensayos Clínicos de la UE es la base de datos disponible al público de la información extraída de EudraCT.

Para más información consultar la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2014/docs/NI-MUH\\_18-2014-resultados-EU-CTR.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2014/docs/NI-MUH_18-2014-resultados-EU-CTR.pdf)

### **La AEMPS publica el Registro público Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA).**

En este registro se identifican empresas, principios activos de uso farmacéutico así como actividades y procesos desarrollados.

- Incluye datos de más de 150 empresas.
- Sirve para reforzar las garantías que se ofrecen a ciudadanos y profesionales en cuanto a la calidad de los medicamentos.

Para más información consultar la página del registro en:

<http://www.aemps.gob.es/industria/principios-activos/RUESA.htm>

próximo número

nº 91  
septiembre-octubre de 2014

---