

Ensayos clínicos virtuales, ¿realidad o ficción?

“The greatest thing in this world is not so much where we are, but what direction we are moving”

Oliver Wendell Holmes (1809-1894)

La investigación clínica se orienta hacia la búsqueda y el desarrollo de fármacos cada vez más eficaces y seguros. Su finalidad es disponer continuamente de las mejores alternativas para el tratamiento farmacológico de las enfermedades que padece el hombre y su objetivo último es identificar la pauta posológica óptima que permite obtener el máximo beneficio clínico en la mayoría de pacientes¹.

El desarrollo clínico de un nuevo fármaco comprende la realización de ensayos clínicos de acuerdo con un proceso de investigación secuencial y acumulativo de conocimientos, estructurado en cuatro fases. De esta forma, 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, en una determinada población de pacientes. Esta estrategia ha generado la denominada “dualidad exploratoria-confirmatoria”, vigente en la investigación clínica actual².

La investigación clínica de fármacos comienza cuando el análisis de la información preclínica sugiere un perfil de toxicidad moderado, reversible y fácilmente controlable. La administración del fármaco en humanos se inicia a dosis bajas, que se incrementan hasta alcanzar un grado de actividad biológica suficiente, sin comprometer la seguridad de las personas. Estos estudios, denominados estudios *first-time-in-man* (FTIM), son los primeros ensayos fase I que se realizan durante el desarrollo clínico de un nuevo fármaco y, junto con los ensayos en fase IIb, representan la vertiente exploratoria de la investiga-

ción clínica. La vertiente confirmatoria queda constituida por los ensayos clínicos fase IIa y fase III.

Los estudios FTIM, además de evaluar la seguridad y tolerabilidad del nuevo tratamiento, permiten establecer su perfil cinético, dinámico y genético, con el objetivo de disponer de la máxima información posible para diseñar un ensayo fase IIa, estudio *proof-of-concept* (POC), que tratará de confirmar la “esperada” actividad del fármaco, en base a biomarcadores y/o respuestas subrogadas, habitualmente utilizadas en la monitorización de la progresión de la enfermedad en estudio^{3,4}. Los FTIM y POC constituyen los ensayos más importantes que se realizan en la etapa inicial del desarrollo clínico de un nuevo fármaco y permiten completar el primer ciclo de la dualidad exploratoria-confirmatoria.

El segundo ciclo se constituye con los estudios en fase IIb y III, que aportan la información farmacológica suficiente (fase IIb) para sustentar (fase III) la evidencia empírica y causal de la eficacia del nuevo fármaco, frente al tratamiento estándar, mediante la utilización de los parámetros clínicos objetivos que definen el beneficio clínico para los pacientes⁵. La obtención de resultados clínicos positivos en los ensayos fase IIb y fase III constituyen el requisito necesario y suficiente para que las agencias reguladoras en materia de medicamentos aprueben la comercialización del nuevo fármaco⁶.

Es cierto que la investigación clínica realizada siguiendo el paradigma descrito, se basa en aproximaciones empíricas *ad hoc* y en ausencia de una clara orientación farmacocinética y farmacodinámica de carácter cuantitativo. Esta situación ha ocasionado la puesta en marcha de numerosos programas para el desarrollo clínico de fármacos con un elevado grado de ineficiencia⁷. En efecto, el coste y el tiempo empleado en el desarrollo clínico de los nuevos medicamentos sigue incrementándose, y la información generada por los mismos crece de forma exponencial, paralelamente a la dificultad que supone su interpretación. De hecho, en una cohorte de 779 *New Drug Application* (NDA) enviadas al *Center of Drug Evaluation and Research* (CDER) de la *Food and Drug Administration* (FDA) entre 1992 y 2000, se observó que el 30% de las solicitudes de comercialización se denegaron debido a que el fármaco no alcanzó un perfil de eficacia y seguridad

Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Ensayos clínicos virtuales, ¿realidad o ficción? *Farm Hosp* 2005; 29: 153-157.

adecuado. En promedio, el proceso de desarrollo de estos fármacos se prolongó durante 12 años y supuso la realización de 60 ensayos clínicos, con un coste total que se aproximaba a los 1.100 millones de euros en el año 2000, y que se incrementó hasta los 1.700 millones de euros a finales del 2002. Además, aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos encaminados a evaluar la eficacia del nuevo fármaco, no alcanzaron diferencias significativas; su diseño se limitaba a confirmar cuestiones simples, en base a test de hipótesis; y aportaban escaso valor al conocimiento ya existente sobre la eficacia y seguridad del fármaco⁸. Como consecuencia, el número de medicamentos que accede anualmente al arsenal terapéutico ha disminuido progresivamente en los últimos años.

Esta somera descripción de la situación actual de los ensayos clínicos, unida a la elevada presión social y económica que suponen enfermedades graves como el cáncer o el sida, justifica la necesidad de desarrollar nuevos métodos para el desarrollo clínico de fármacos. Esta necesidad ha sido reconocida recientemente por la FDA en su publicación titulada “*Innovation or stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products*” donde, por primera vez desde un organismo oficial, se propone el concepto de “*model-based drug development*”. Este concepto enfatiza la necesidad de desarrollar modelos fármaco-estadísticos que integren la información farmacocinética y farmacodinámica generada en las distintas etapas del desarrollo de un fármaco, con el objetivo de explicar el perfil de eficacia y seguridad de los nuevos fármacos,

en relación con el tratamiento estándar. De esta forma, la industria farmacéutica trata de aplicar las técnicas de modelización y simulación a la optimización del desarrollo clínico de nuevos fármacos, de la misma forma que las industrias automovilística y aeroespacial han venido utilizando estas técnicas para mejorar la calidad de su producto final. Esta nueva visión de la investigación clínica ofrece la oportunidad de incrementar la eficiencia de la gestión del conocimiento generado en los ensayos clínicos y mejorar los procesos de toma de decisiones en el desarrollo de nuevos fármacos⁹.

En definitiva, se trata de desarrollar “modelos fármaco-enfermedad” para cuantificar la distribución de probabilidad del perfil de eficacia y seguridad de un determinado fármaco como una función matemática de las propiedades cinéticas y dinámicas del fármaco, las características de los pacientes y la evolución de la enfermedad, a partir de la información disponible en cada etapa de desarrollo¹⁰. En este sentido, se integra el mecanismo de acción del fármaco junto con el sistema fisiológico donde desarrolla su acción, y se caracteriza la variabilidad de la relación existente entre la pauta posológica administrada, las concentraciones de fármaco, su efecto clínico (terapéutico o tóxico), y la evolución temporal de la enfermedad (Fig. 1).

La aplicación de esta técnica en las distintas fases del desarrollo de nuevos fármacos ha supuesto numerosos beneficios entre los que destacan: el desarrollo de estrategias cuantitativas para estimar el comportamiento cinético y dinámico en humanos a partir de

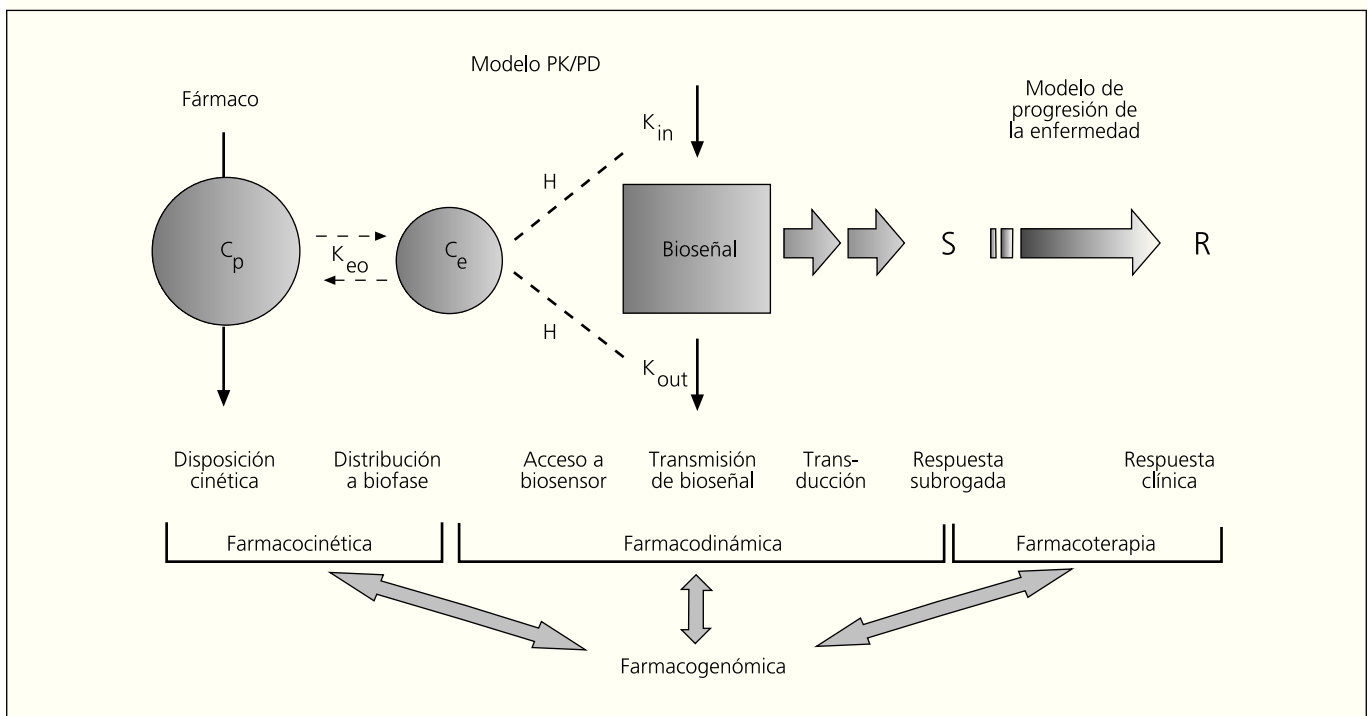


Fig. 1.- Esquema general de los componentes del modelo fármaco-enfermedad.

datos en diferentes especies animales (extrapolación alométrica)¹¹, la evaluación de distintas alternativas para el diseño de los ensayos FTIM y POC¹², el desarrollo de las bases científicas para la selección de moléculas con potencial para iniciar su desarrollo clínico, la optimización de la formulación galénica de los fármacos en desarrollo clínico, el establecimiento de la pauta posológica óptima en términos de eficacia y seguridad¹³, la identificación de subgrupos especiales de pacientes en relación con las características cinéticas y dinámicas de los fármacos, y la determinación del índice terapéutico de nuevos medicamentos¹⁴, entre otros.

A pesar de los importantes beneficios enumerados, no cabe duda de que la utilización prospectiva de los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la predicción del resultado de los ensayos clínicos va a suponer un paso cualitativo adicional en la mejora de la investigación clínica actual¹⁵. En realidad, el verdadero valor añadido de la simulación de ensayos clínicos virtuales reside en su capacidad para transformar la investigación clínica, desde una concepción arcaica y empírica, hacia una disciplina científica normalizada. Sólo de esta forma es posible evaluar cuantitativamente la relación riesgo-beneficio de diferentes estrategias de desarrollo de nuevos fármacos, mejorar los procesos de toma de decisiones, y, por tanto, maximizar la probabilidad de obtener resultados óptimos^{16,17}. La figura 2 representa la estrategia para la implementación de las técnicas de modelización y simulación de ensayos clínicos durante la investigación clínica de nuevos fármacos,

y destaca la importancia de su utilización a nivel preclínico.

La capacidad predictiva de las simulaciones de ensayos clínicos, está condicionada por la caracterización exacta y precisa de la variabilidad e incertidumbre asociada a los parámetros que definen el modelo fármaco-enfermedad y el sistema operativo del ensayo clínico. Así, el modelo farmacocinético y farmacodinámico, validado para su utilización predictiva a nivel individual, en relación con la progresión de la enfermedad, debe integrarse con el modelo de distribución de las covariables y/o factores de riesgo de los pacientes asociados a la enfermedad en estudio, y con el modelo operacional, que permite mimetizar el comportamiento real de los pacientes y personal sanitario durante la realización del estudio¹⁸. Este hecho se consigue mediante la inclusión de modelos que cuantifican las desviaciones de los protocolos clínicos, tales como la inclusión de pacientes no seleccionables, la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento prescrito, la pérdida de información y/o seguimiento de los pacientes, la administración de tratamiento a pacientes del grupo control, o viceversa, entre otras. La implementación y evaluación de las desviaciones del protocolo mediante la simulación de ensayos clínicos permite evaluar *a priori* su impacto en el resultado final del estudio y, a su vez, estudiar las mejores estrategias para su manejo. La figura 3 representa la interacción entre los principales componentes implicados en la simulación de ensayos clínicos virtuales.

El beneficio de las simulaciones de ensayos clínicos

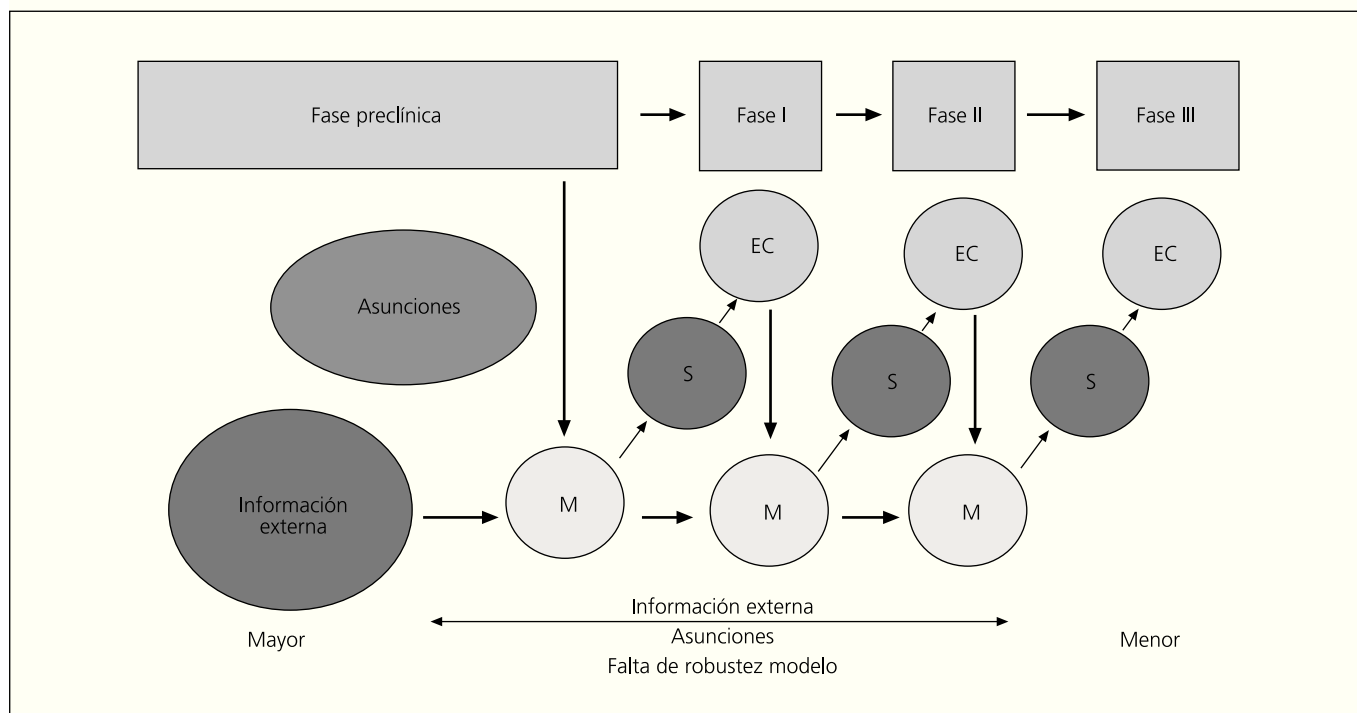


Fig. 2.- Estrategia para la implementación de la modelización (M) y simulación (S) de ensayos clínicos (EC) durante el desarrollo clínico de nuevos fármacos.

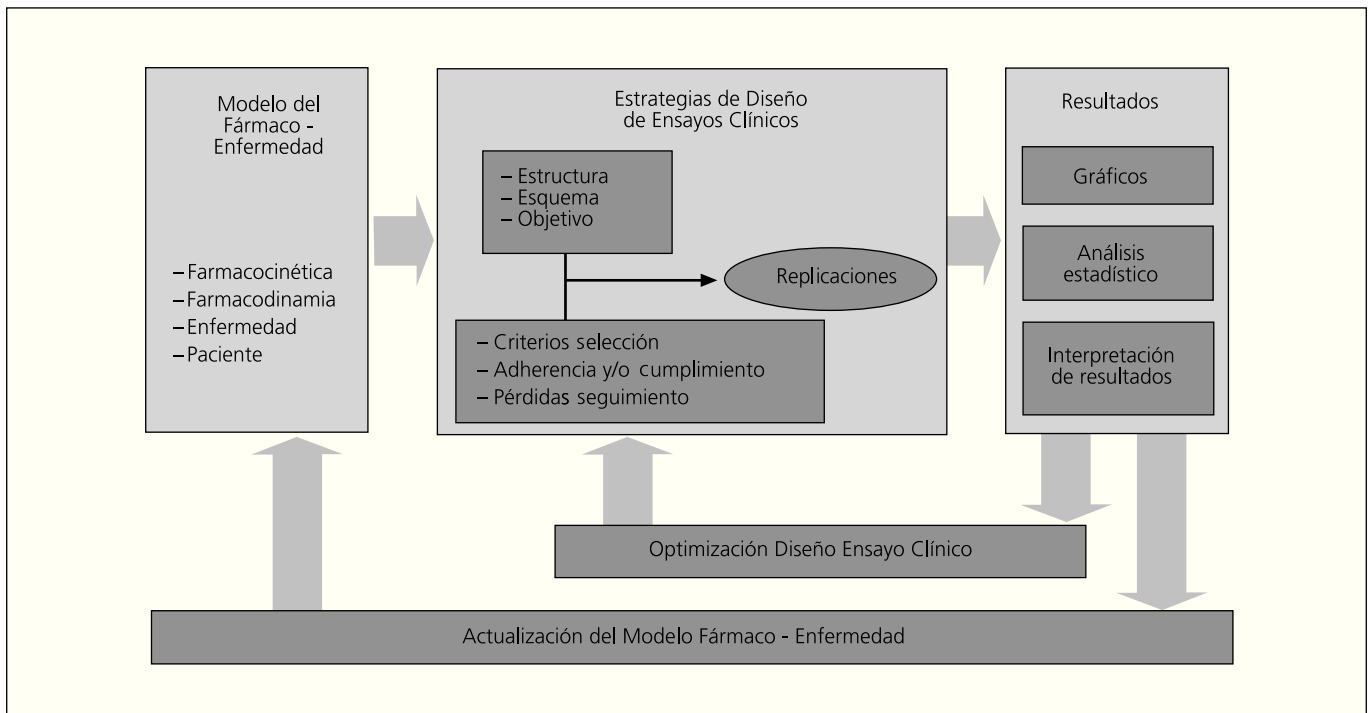


Fig. 3.- Interacción entre los principales componentes implicados en la simulación de ensayos clínicos virtuales.

puede desprenderse de un amplio abanico de aplicaciones publicadas en la literatura biomédica. Así, se realizó una simulación de ensayos clínicos virtuales para evaluar cuantitativamente *a priori* la relación riesgo-beneficio derivada de la realización de un ensayo clínico fase III encaminado a demostrar el beneficio clínico de la intensificación de dosis de docetaxel en pacientes con elevación de la α_1 -glicoproteína ácida¹⁹. Las técnicas de simulación también se han utilizado para justificar la utilización de dosis estándar de darbopetin alfa, sin necesidad de su ajuste de acuerdo al peso corporal del paciente²⁰, para seleccionar los niveles de dosificación óptimos para maximizar la probabilidad de caracterizar una relación dosis-respuesta en un ensayo clínico fase IIb^{21,22}, o para calcular el tamaño muestral necesario para reducir un 15% la incidencia de dolor torácico en un ensayo clínico fase III en pacientes con angina *pectoris*, en función de la pauta posológica de ivabradine²³, o para predecir el resultado de un ensayo clínico fase III con quetiapina²⁴.

Durante el desarrollo clínico de nuevos fármacos, la toma de decisiones se realiza desde una perspectiva multidimensional, que integra globalmente no sólo la información procedente del comportamiento del fármaco en la indicación de interés (modelo fármaco-enfermedad), sino las características diferenciales de eficacia y seguridad respecto a otros fármacos utilizados en el tratamiento de la misma indicación y el valor añadido del nuevo fármaco

al arsenal terapéutico existente (modelo sanitario), la reducción de la incertidumbre asociada con la eficacia y seguridad del fármaco en la indicación investigada, en función de la secuencia de los ensayos clínicos establecida para demostrar su beneficio clínico (modelo de desarrollo clínico) y, finalmente, los recursos internos y externos disponibles para lograr el máximo beneficio de la estrategia para el desarrollo clínico del nuevo fármaco (modelo financiero). Indudablemente, la integración de los cuatro modelos descritos en la gestión de la investigación clínica facilita los procesos de toma de decisiones, promueve el desarrollo de estrategias más eficientes que las existentes actualmente, y añade un elemento de calidad que condiciona indiscutiblemente el valor añadido del producto final: la mejora de la calidad de vida del paciente que será tratado con el fármaco ahora en estudio.

J. J. Pérez-Ruixo^{1,2}, B. Valenzuela¹

¹División de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Departamento de Ingeniería.

Universidad Miguel Hernández. Alicante
²Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Division. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Beerge. Bélgica

Bibliografía

1. Jiménez NV, Porta B, Pérez-Ruixo JJ. Aportación del análisis farmacocinético y farmacodinámico al diseño de los ensayos clínicos en oncología. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2003; 6: 200-2.
2. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 275-91.
3. Lesko LJ, Atkinson AJ Jr. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 347-66.
4. Rolan P, Atkinson AJ Jr, Lesko LJ. Scientific Organizing Committee and Conference Report Committee. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 284-91.
5. Peck CC, Rubin DB, Sheiner LB. Hypothesis: a single clinical trial plus causal evidence of effectiveness is sufficient for drug approval. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 481-90.
6. FDA Guidance Document: Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological drugs (<http://www.fda.gov/cder/guidance/1397fnl.pdf>) consultada abril 2003.
7. Peck C, Foreword. En: KimKo HC, Duffull SB, eds. *Simulation for Designing Clinical Trials*. New York: Marcel Dekker®, Inc, 2003.
8. Lee P. Application of pharmacokinetics-safety information in regulatory decision making in dose regimens selection for intrinsic/extrinsic factors. Washington DC: FDA/DIA Sponsored Workshop on Applications of Pharmacokinetics/Safety Information in Drug Development and Regulatory Decision, 2001.
9. Food and Drug Administration. Innovation or stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products, 2004.
10. Sheiner LB, Steimer JL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 67-95.
11. Jolling K, Pérez Ruixo JJ, Hemeryck A, Vermeulen A, Greway T. Mixed-effects modelling of the interspecies pharmacokinetic scaling of pegylated human erythropoietin. *Eur J Pharm Sci* 2005; 24: 465-75.
12. Gomeni R, Bani M, D'Angeli C, Corsi M, Bye A. Computer-assisted drug development (CADD): an emerging technology for designing first-time-in-man and proof-of-concept studies from preclinical experiments. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13: 261-70.
13. Graham G, Gupta S, Aarons L. Determination of an optimal dosage regimen using a Bayesian decision analysis of efficacy and adverse effect data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002; 29: 67-88.
14. Gupta SK, Sathyan G, Lindemulder EA, Ho PL, Sheiner LB, Aarons L. Quantitative characterization of therapeutic index: application of mixed-effects modeling to evaluate oxybutynin dose-efficacy and dose-side effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 672-84.
15. Holdford NHG, Hale M, Ko HC, Steimer JL, Sheiner LB, Peck CC. Simulation in drug development: good practices. 1999. <http://cdds.georgetown.edu/SDDGP.html>.
16. Hunt CA, Guzy S, Weiner DL. A forecasting approach to accelerate drug development. *Stat Med* 1998; 17: 1725-40.
17. Gieschke R, Reigner BG, Steimer JL. Exploring clinical study design by computer simulation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 469-74.
18. de Ridder F. Predicting the outcome of phase III trials using phase II data: a case study of clinical trial simulation in late stage drug development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 235-41.
19. Veyrat-Follet C, Bruno R, Olivares R, Rhodes GR, Chaikin P. Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimization. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 677-87.
20. Jumbe N, Yao B, Rovetti R, Rossi G, Heatherington AC. Clinical trial simulation of a 200-microg fixed dose of darbepoetin alfa in chemotherapy-induced anemia. *Oncology* 2002; 16 (Supl. 11): 37-44.
21. Lockwood PA, Cook JA, Ewy WE, Mandema JW. The use of clinical trial simulation to support dose selection: application to development of a new treatment for chronic neuropathic pain. *Pharm Res* 2003; 20: 1752-9.
22. Nestorov I, Graham G, Duffull S, Aarons L, Fuseau E, Coates P. Modeling and stimulation for clinical trial design involving a categorical response: a phase II case study with naratriptan. *Pharm Res* 2001; 18: 1210-9.
23. Chabaud S, Girard P, Nony P, Boissel JP. Therapeutic Modeling and Simulation Group. Clinical trial simulation using therapeutic effect modeling: application to ivabradine efficacy in patients with angina pectoris. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002; 29: 339-63.
24. Kimko HC, Reece SS, Holford NH, Peck CC. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 568-77.