



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **MAGUIRE, ANDREW RUPERT**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*19737

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325-DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
DEPARTAMENTO DE: **CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

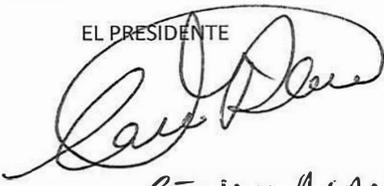
En el día de hoy 29/03/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **FRANCISCO JOSE DE ABAJO IGLESIAS**.

Sobre el siguiente tema: *CUANTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DE MEDICAMENTOS Y LA PREDICCIÓN DEL IMPACTO POBLACIONAL DE MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente Cum Laude

Alcalá de Henares, 29 de marzo de 2017

EL PRESIDENTE

  
Fdo.: Carlos Alamo

EL SECRETARIO

  
Fdo.: Dolores Montero

EL VOCAL

  
Fdo.: Miguel Gil

Con fecha 5 de abril de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada

  
Fdo.: .....

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Sin Incidencias

El presente informe tiene como finalidad informar a la gerencia de la actividad desarrollada durante el periodo de tiempo correspondiente a la presente fecha. En el presente informe se detallan los resultados obtenidos en el desarrollo de las actividades programadas para el periodo de tiempo correspondiente a la presente fecha. Los resultados obtenidos en el desarrollo de las actividades programadas para el periodo de tiempo correspondiente a la presente fecha son los siguientes:



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 5 de abril, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *MAGUIRE, ANDREW RUPERT*, el día 29 de marzo de 2017, titulada *CUANTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DE MEDICAMENTOS Y LA PREDICCIÓN DEL IMPACTO POBLACIONAL DE MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 7 de abril de 2017

EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: MAGUIRE, ANDREW RUPERT

Secretario del Tribunal: DOLORES MONTERO COROMINAS.

Director de Tesis: FRANCISCO JOSE DE ABAJO IGLESIAS



# Universidad de Alcalá

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**CUANTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS Y  
BENEFICIOS DE LOS MEDICAMENTOS Y  
PREDICCIÓN DEL IMPACTO POBLACIONAL DE  
LAS MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO**

**TESIS DOCTORAL**

**ANDREW MAGUIRE**

**Madrid 2016**



# Universidad de Alcalá

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**CUANTIFICACIÓN DE LOS RIESGOS Y  
BENEFICIOS DE LOS MEDICAMENTOS Y  
PREDICCIÓN DEL IMPACTO POBLACIONAL DE  
LAS MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO**

**TESIS DOCTORAL**

**ANDREW MAGUIRE**

**DIRECTOR: FRANCISCO J. DE ABAJO IGLESIAS**

**Madrid 2016**

**D. FRANCISCO JOSÉ DE ABAJO IGLESIAS, PROFESOR  
TITULAR DE FARMACOLOGÍA DE LA UNVERSIDAD DE  
ALCALÁ**

**CERTIFICA:** que el trabajo titulado: “Cuantificación de los riesgos y beneficios de los medicamentos y predicción del impacto poblacional de las medidas de minimización de riesgo”, ha sido realizado por D. Andrew Maguire bajo mi dirección, y cumple todos los requisitos para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, veintidós de julio de dos mil dieciséis.



D. FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA, CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ,

CERTIFICA: que el trabajo titulado: “Cuantificación de los riesgos y beneficios de los medicamentos y predicción del impacto poblacional de las medidas de minimización de riesgo” ha sido realizado por D. Andrew Maguire, bajo la dirección del Dr. Francisco José de Abajo Iglesias, Profesor Titular de Farmacología de la Universidad de Alcalá, y cumple todos los requisitos para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, veintidós de julio dos mil dieciséis.



## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Paco de Abajo, por guiarme, por animarme en la medida justa y sobre todo por creer en este proyecto.

I would also like to thank my family for their support over these years. A mi mujer y mis hijos, tengo ganas de poder pasar más tiempo con vosotros; gracias Montse por tu paciencia. A mis hijos Daniel y Elliot no os puedo decir lo mismo, normal que no seáis pacientes, sólo tenéis cinco años. Os amo. Also to my parents, sister and niece and nephew; thanks for sparing time to help and thanks for being there when I'm too tired to think.

A Félix Arellano por darme la oportunidad original de trabajar en este tema.

Por último, me gustaría agradecer a David Prieto e Ian Douglas de la London School of Hygiene and Tropical Medicine; aprecio de verdad todas las discusiones que tuvimos hace unos años sobre el tema central de esta tesis.

## ÍNDICE

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	4
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	18
1 Introducción .....	22
1.1 El balance beneficio-riesgo de los medicamentos.....	24
1.1.1 La visión regulatoria .....	25
1.1.2 Evidencia para la aprobación rápida y tendencias regulatorias .....	27
1.2 Revisión de métodos para la cuantificación de riesgos y beneficio: efectos netos.....	28
1.2.1 Riesgo atribuible y el Número Atribuible.....	28
1.2.2 NNT y NNH .....	30
1.2.3 El cociente NNT / NNH ponderado por “utilidades” .....	31
1.3 Modelos de decisiones y Modelos de Markov .....	32
1.3.1 Modelos de decisiones.....	32
1.3.2 Modelos de Markov .....	34
1.4 La nueva regulación, la evaluación beneficio-riesgo, marcos cualitativos y métodos cuantitativos .....	36
1.4.1 El marco PROACT-URL.....	37
1.4.2 EMA Work package 2: la evaluación de métodos cuantitativos.....	39
1.4.3 Razón beneficio-riesgo incremental .....	39
1.4.4 Análisis de Decisión Multi-Criterio ( <i>Multi-Criteria Decision Analysis: MCDA</i> ) .....	42
1.4.5 Consideraciones específicas sobre la aplicación del MCDA a la evaluación beneficio-riesgo 45	
1.4.6 ¿Merece la pena plantear otra aproximación si la EMA ya ha optado por el uso de los MCDA? 49	
2 JUSTIFICACION .....	52
2.1 Justificación del uso de métodos de simulación.....	52
2.2 Alcance de la aplicación de métodos y terminología .....	53
2.2.1 Definición y clasificaciones de la relación beneficio-riesgo .....	53

2.3	Alcance de la aplicación de los modelos de simulación para la cuantificación de la relación beneficio-riesgo .....	56
2.4	La conexión entre los modelos de cuantificación de la relación beneficio-riesgo y la predicción del impacto de medidas de minimización de riesgo.....	58
2.5	El límite del alcance del proyecto y las limitaciones metodológicas .....	61
3	OBJETIVOS.....	64
3.1	Objetivo principal.....	64
3.2	Objetivos secundarios .....	64
4	MATERIAL Y MÉTODOS .....	67
4.1	Definición de la aproximación general del modelo .....	67
4.2	La incertidumbre.....	75
4.3	El modelo .....	76
4.3.1	Paso 1: generar un solo acontecimiento para un solo paciente.....	77
4.3.2	Paso 2: generar varios acontecimientos para un solo paciente .....	81
4.3.3	Paso 3: Simular varios acontecimientos para una cohorte de pacientes .....	84
4.3.4	Paso 4: simular escenarios de exposición a fármacos .....	85
4.3.5	Modelar la letalidad de un acontecimiento.....	89
4.3.6	Modelar la retirada a un paciente del medicamento tras un acontecimiento adverso .....	90
4.3.7	Estimación de los efectos directos e indirectos de los acontecimientos adversos .....	90
4.3.8	Resumen sobre la teoría de colas .....	91
4.4	Fuentes de datos y las necesidades de datos .....	94
4.5	Caracterización de la población .....	94
4.6	Datos para estimar los parámetros del modelo: tasas de incidencia procedentes de la población general .....	96
4.7	Creación del conjunto de datos para simulación.....	97
4.7.1	Una potencial herramienta para la validación del modelo.....	98
4.8	Cuantificación del impacto de medidas de minimización de riesgos .....	99
5	RESULTADOS: Aplicación de los métodos de simulación.....	103
5.1	Estudio 1: cuantificación de la comparación de daños entre las opciones terapéuticas para el glaucoma.....	103
5.1.1	Antecedentes .....	104
5.1.2	Objetivo del estudio sobre glaucoma .....	105

5.1.3	Pasos 1 y 2: Definir los acontecimientos, sus determinantes (1) y las opciones terapéuticas (2)	105
5.1.4	Paso 3: Caracterización de pacientes (paso 3).....	106
5.1.5	Paso 4: El cálculo de la probabilidad de cada acontecimiento .....	109
5.1.6	Paso 5: Asignar las probabilidades de mortalidad .....	114
5.1.7	Paso 6: Asignar las probabilidades de cada acontecimiento .....	114
5.1.8	Paso 7: Definir escenarios de riesgo asociado con la exposición a cada opción terapéutica	115
5.1.9	Paso 8: simulación de la cohorte de pacientes no expuestos.....	118
5.1.10	Paso 9: simulación de las cohortes de pacientes expuestos a cada opción terapéutica..	118
5.1.11	Paso 10: Resultados y comparaciones .....	119
5.2	Estudio 2: evaluación de riesgos y beneficios hipotéticos de latanoprost versus timolol .....	129
5.3	Estudio 3: Predicción del impacto de una contraindicación.....	134
5.4	Estudio 2: celecoxib versus AINEs tradicionales .....	139
5.4.1	Antecedentes y racional.....	139
5.4.2	Desarrollo metodológico.....	140
5.4.3	Resultados.....	143
5.4.4	Conclusión: estudio sobre el riesgo beneficio de celecoxib y AINES en el tratamiento de artritis	143
6	Discusión .....	146
7	Referencias.....	163
APÉNDICES .....		171
1.	Apéndice 1: ejemplo del MCDA, aplicación al fármaco rimonabant .....	171
2.	Apéndice 2: cómo decidir la localización de un vertedero nuclear, un ejemplo de MCDA tradicional	179
3.	Apéndice 3: protocolo resumido del estudio sobre glaucoma en el Reino Unido .....	180
4.	Apéndice 4: determinantes de la EPOC y la insuficiencia cardíaca .....	187
5.	Apéndice 5: descripción de las opciones terapéuticas y sus posibles efectos adversos para el glaucoma en el Reino Unido .....	188
6.	Apéndice 6 Modelos log-lineales para estimar la probabilidad de cada acontecimiento .....	193
7.	Apendice 7: tasas de letalidad y tasas de mortalidad.....	201
8.	Apéndice 8: programa anotado de SAS para realizar la simulación .....	202

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 4.1. Tabla de datos para parametrizar los pacientes de la población diana (no expuestas) y la probabilidad de cada acontecimiento en un año .....	72
Tabla 4.2: Tabla de datos de parámetros de probabilidades de acontecimientos para pacientes expuestos a las opciones terapéuticas en un año .....	73
Tabla 4.3: resumen de resultado de los números de acontecimientos de interés.....	74
Tabla 5.1: Determinantes de los acontecimientos .....	106
Tabla 5.2: Descripción de pacientes con glaucoma y que reciben tratamiento para la hipertensión intraocular.....	107
Tabla 5.3: Resumen del escenario de exposición – “Comparación de daños” .....	118
Tabla 5.4: número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes expuestos a latanoprost* .....	119
Tabla 5.5: número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes expuestos a timolol .....	120
Tabla 5.6: diferencia entre timolol y latanoprost del número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes .....	123
Tabla 5.7: conclusión probabilística sobre la comparación de daños entre timolol y latanoprost .....	128
Tabla 5.8: Resumen del escenario de exposición – “Riesgo-beneficio” .....	130
Tabla 5.9: Diferencia* entre timolol y latanoprost de las frecuencias de acontecimientos durante un año para 10.000 pacientes.....	130
Tabla 5.10: Efecto neto de la contraindicación en una población de 10.000 pacientes durante un año	136
Tabla 5.11: Probabilidades de que hay menos acontecimientos dañinos debido a la contraindicación .	137
Tabla 5.12: Riesgos relativos para definir escenarios de exposición.....	142
Figura 1.1: un árbol de decisiones, el nodo cuadrado verde representa una decisión, los nodos circulares son opciones que ocurren al azar y los triángulos son consecuencias.....	33
Figura 1.2: Un ejemplo sencillo de una cadena de Markov de tres estados y las probabilidades de transición desde cada estado .....	35
Figura 1.3: Distribución de las diferencias de probabilidades de beneficio ( $\Delta B$ ) y las diferencias de probabilidades de riesgo ( $\Delta R$ ) con los umbrales de aceptabilidad definidos según su pendiente ( $\mu=0.5$ , $\mu=1$ , $\mu=2$ etc.,) (Lynd & O’Brien, 2004) .....	41
Figura 1.4: El “árbol de decisión” para la evaluación de un antipsicótico que incluye la curva de preferencia para el riesgo de que ocurra una la prolongación del intervalo QTc .....	43
Figura 2.1. La conexión entre la cuantificación de la relación beneficio-riesgo y el impacto de una contraindicación.....	60
Figura 4.1. Descripción gráfica esquemática de la aproximación general para la simulación de riesgos y beneficios de fármacos .....	70

Figura 4.2: Ejemplo de Distribución Exponencial Decreciente con una tasa del 10% ( $\lambda=0,1$ ).....	78
Figura 4.3: Ejemplo de la generación de varios acontecimientos para un paciente .....	82
Figura 4.4: Simulación de una cohorte de 8 pacientes con 3 tipos de acontecimientos y la muerte .....	84
Figura 4.5: Riesgo relativo de infarto de miocardio asociado a un fármaco ficticio “X”; se usa la escala logarítmica para que la distribución sea simétrica .....	87
Figura 4.6: Efecto de eliminar riesgos relativos inferiores a 1.0.....	88
Figura 4.7: El vínculo entre las características de los pacientes y los riesgos de los acontecimientos de interés .....	94
Figura 4.8: Esquema del estudio transversal .....	95
Figura 4.9: Ejemplo de un conjunto de datos con pacientes, sus determinantes de riesgo y los riesgos para cada acontecimientos* .....	98
Figura 4.10: Riesgo cardiovascular basal y por el aumento asociado a un fármaco (RR=1,5).....	100
Figura 4.11: Riesgo cardiovascular basal y el aumento al aplicar una contraindicación .....	101
Figura 5.1: Tabla de datos en la que se muestran los primeros 20 pacientes con glaucoma tratados y los determinantes de los acontecimientos .....	108
Figura 5.2: Proceso de generar una estimación de riesgo que incorporar la incertidumbre .....	111
Figura 5.3: Tabla de datos de pacientes con los valores para generar las probabilidades de cada acontecimiento .....	113
Figura 5.4: Histograma del número de exacerbaciones por insuficiencia cardiaca entre pacientes a los que se les administró latanoprost (equivalente al de los que no recibieron ningún tratamiento).....	120
Figura 5.5: histograma del número de exacerbaciones por insuficiencia cardiaca entre pacientes.....	121
Figura 5.6: distribución de las frecuencias de acontecimientos (IC) para latanoprost y timolol .....	122
Figura 5.7: Distribución de la diferencia de la frecuencia de acontecimientos de exacerbación de insuficiencia cardiaca entre timolol y latanoprost .....	124
Figura 5.8: Histogramas de las diferencias entre timolol y latanoprost según la frecuencia de muertes y según la causa .....	125
Figura 5.9: El plano beneficio-riesgo “PBR” en que se compara la diferencia del número de acontecimientos entre latanoprost y timolol .....	127
Figura 5.10: Resultados de mil simulaciones de las diferencias (timolol-latanoprost) en los números de acontecimientos por EPOC/asma y por la insuficiencia cardiaca .....	131
Figura 5.11: Resultados de mil simulaciones de las diferencias (timolol-latanoprost) en el número de muertes por EPOC/asma y por insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con timolol vs latanoprost.....	132
Figura 5.12: Distribución de las diferencias de los números de acontecimientos (timolol –latanoprost).....	133
Figura 5.13: representación gráfica del escenario de contraindicación .....	135
Figura 5.14: Diferencia del número de acontecimientos al imponer una contraindicación .....	137
Figura 5.15: Diferencia entre AINES y celecoxib en el número de acontecimientos durante un año para 100.000 pacientes con artritis.....	143

## RESUMEN

### JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES

La evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos es la función primordial de las agencias reguladoras para autorizar la comercialización de un medicamento. Esta evaluación tiene que hacerse, además, de forma continuada a lo largo de toda la vida de un medicamento a medida que se van conociendo nuevos aspectos de su eficacia, de su efectividad y, sobre todo, de su seguridad. La evaluación beneficio-riesgo es un juicio de valor que utiliza datos cuantitativos de eficacia y seguridad, pero que se expresa normalmente de forma cualitativa y al que se llega a través de un fenómeno de introspección psicológica por parte de los expertos que forman parte de los comités de evaluación. La cuantificación de la evaluación beneficio-riesgo de un medicamento sería, por tanto, una importante ayuda en el proceso de toma de decisiones y le dotaría de una mayor transparencia y objetividad.

Recientemente, la EMA realizó una revisión de los métodos disponibles para cuantificar el balance beneficio-riesgo. La conclusión es que no existe un método adecuado, aunque hubo preferencia por el Análisis de Decisión Multi-Criterio (MCDA de las siglas en inglés) que se aplica como una suma ponderada de los acontecimientos de beneficio y de riesgo asociado con el fármaco de interés; las ponderaciones reflejan la gravedad relativa de cada acontecimiento. No obstante, la dependencia de estas ponderaciones es un punto débil de los MCDA. Tampoco representa un marco que pueda abarcar la totalidad de la incertidumbre de los parámetros. La cuantificación de la incertidumbre es clave para la toma de decisiones, sobre todo cuando estas decisiones tratan de la salud de grandes poblaciones.

Una clase de modelos que podría aplicarse, pero no ha sido considerada, es la simulación de acontecimientos. Se basa en la teoría de colas para simular el tiempo hasta que ocurra un acontecimiento. Estos modelos han sido usados para modelar procesos en otros escenarios (p.ej., supermercados o aeropuertos).

Dada la necesidad de una metodología para cuantificar la evaluación beneficio-riesgo, el enfoque del trabajo presentado en esta tesis es desarrollar los modelos de simulación con tal de proporcionar una herramienta útil para las personas involucradas en la toma de decisiones. Asimismo, estos modelos podrían ayudar a estimar el impacto neto de intervenciones de minimización de riesgos como la aplicación de una contraindicación en las condiciones de autorización de un medicamento.

## OBJETIVOS

Los objetivos y alcance de esta tesis se basan en lo expresado por el grupo de trabajo de la Agencia Europea de los Medicamentos: *“... adaptar o desarrollar herramientas y procesos que puedan usarse para conceptualizar y clarificar los balances entre riesgos y beneficios y así proporcionar un soporte para: la toma de decisiones regulatoria; formar a los evaluadores; y para la comunicación de decisiones asociadas a los riesgos y beneficios para los grupos de interés”.*

El objetivo principal es:

- Desarrollar y aplicar una metodología para cuantificar el balance beneficio-riesgos en base al número esperado de acontecimientos

Los objetivos secundarios son:

- Crear un marco metodológico que incorpore evidencia procedente de varias fuentes y que pueda ser actualizado si aparece nueva evidencia
- Evaluar el papel y utilidad de usar bases de datos sanitarias informatizadas en la evaluación beneficio-riesgo
- Identificar las fuentes de incertidumbre en la evidencia requerida e incorporar todos los niveles de incertidumbre en los modelos para que las estimaciones finales también expresen y cuantifiquen la incertidumbre
- Crear un formato de comunicación intuitiva y gráfica que ayude la toma de decisiones que incorpore la incertidumbre de la evidencia
- Demostrar el uso de los mismos métodos para predecir el impacto neto de las intervenciones de minimización de riesgo, en particular el impacto de la inclusión de una contraindicación en la ficha técnica

## MARCO Y ALCANCE

Antes de desarrollar los modelos se ha tenido que definir el alcance de esta aproximación, incluyendo el tipo de acontecimientos de riesgo y de beneficio, y definir un marco, o proceso, de aplicación. El alcance incluye las evaluaciones de beneficio-riesgo cuando se puedan definir los efectos como acontecimientos, como la muerte o un infarto de miocardio, en lugar del impacto sobre una escala continua como la calidad de vida, reducción de dolor o mejoría de movilidad. También se han definido las evaluaciones de

daño comparativo; no se cuestiona la efectividad relativa de las opciones terapéuticas sino el interés se centra en la diferencia neta de los riesgos de cada fármaco. Otra aplicación es la predicción del impacto neto de la contraindicación.

Para el marco de aplicación se ha desarrollado un proceso de diez pasos: 1) Definir los acontecimientos de interés para la terapia bajo estudio; 2) Definir las opciones terapéuticas de comparación; 3) Definir las características de la población diana de pacientes en función de los determinantes de los acontecimientos; 4) Estimar las incidencias de cada acontecimiento según las estratificaciones de los determinantes (factores de riesgo) de cada acontecimiento: expresar estas incidencias como probabilidades anuales; 5) Estimar la tasa de mortalidad según estratos de edad y sexo: expresar las tasa de mortalidad como probabilidades de muerte durante un año; 6) Asignar a cada paciente de la población diana el riesgo de cada acontecimiento, incluyendo la muerte de acuerdo con las características de cada paciente; 7) Estimar los riesgos relativos de los acontecimientos asociados a la exposición del fármaco según la evidencia publicada; 8) Realizar una micro-simulación a la población diana de pacientes para generar los acontecimientos sin aplicar los riesgos relativos asociados con la exposición al fármaco (*cohorte de pacientes no expuestos*); 9) Realiza la misma micro-simulación pero aplican los riesgos relativos (*cohorte de pacientes expuestos*); 10) Resumir los resultados de los escenarios de exposición y realizar comparaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El término micro-simulación indica que se simula el trayecto de cada paciente de la cohorte en lugar de simular lo que pasaría en general a una cohorte como sería el caso al usar modelos de Markov. La simulación del seguimiento es una parte esencial del proceso. Para hacer esto se simula el tiempo hasta que ocurre cada acontecimiento de interés y para cada paciente durante un período de seguimiento. Para generar un tiempo hasta un acontecimiento se usa la probabilidad anual del acontecimiento del paciente como el parámetro de una distribución acumulativa exponencial negativa. Se genera un valor aleatorio entre 0 y 1 y al aplicar esto a la distribución acumulativa exponencial negativa se calcula el tiempo hasta que ocurra el acontecimiento. Esto ha sido expresado en fórmulas que forman la base del algoritmo para generar las cohortes. El algoritmo fue programado en SAS. Se simula una cohorte sin exposición al fármaco, puesto que las probabilidades de los acontecimientos son los riesgos de la población general, pero con las mismas características de los pacientes. Para generar cohortes expuestas a fármacos se les aplican a estas probabilidades unos riesgos relativos asociados a la

exposición a los medicamentos según la evidencia publicada. La evaluación beneficio-riesgo se hace a partir de comparaciones entre las cohortes.

Dado su importancia para la toma de decisiones, se ha incorporado la incertidumbre al algoritmo. Esto se ha conseguido al variar aleatoriamente los valores de los parámetros en función de su error estándar cada vez que se ejecuta la simulación. Esto resalta el hecho de que hay que repetir la simulación para cada escenario de exposición el suficiente número de veces para poder cuantificar la distribución de los resultados debido a la incertidumbre. Otro nivel de incertidumbre se debe a la naturaleza estocástica de la simulación lo cual indica que cada ejecución dará resultados diferentes. No obstante, esto queda resuelto al repetir la simulación.

Se ha desarrollado una forma de comunicación de los resultados que representa la incertidumbre. Las tablas parten de los números esperados y las diferencias netas de los beneficios y daños asociados a las opciones terapéuticas. Siempre se expresa, además, la variabilidad de las estimaciones. También, e inspirado en el campo de la economía y el coste-efectividad, se ha creado un plano de beneficio y riesgos sobre el cual se puede observar la distribución de la evidencia en forma de una nube de puntos. Esto permite cuantificar y visualizar la probabilidad de un balance positivo entre beneficios y riesgos.

## RESULTADOS

Para crear el grupo de pacientes de interés y definir sus características se ha utilizado una base de datos de atención primaria del Reino Unido (THIN; The Health Improvement Network). También se usó esta base de datos para estimar el riesgo de cada acontecimiento, y su error estándar, que fueron aplicados a cada paciente en la cohorte. El uso de estas bases de datos para definir cohortes y estimar los riesgos poblacionales tiene grandes ventajas sobre la alternativa de buscar datos en la literatura ya que brinda mayor precisión de las estimaciones y tiene mayor flexibilidad.

Esta aproximación se aplicó a datos de pacientes tratados por glaucoma comparando el efecto del uso de latanoprost respecto al uso de timolol sobre la insuficiencia cardíaca, la EPOC y el asma y la muerte. Los resultados fueron presentados como frecuencias y sobre el plano beneficio-riesgo que permite visualizar la incertidumbre. El ejemplo indicaba un perfil de mayor seguridad farmacológica para latanoprost respecto a timolol. También se aplicó al uso de los Coxib (celecoxib) y AINE en el tratamiento de la osteoartritis y riesgo cardiovascular comparado al riesgo de sangrado gastrointestinal.

Como se ha dicho anteriormente, es relativamente fácil aplicar el modelo a la predicción del impacto neto de la contraindicación. Se ha modificado el proceso y se ha aplicado al ejemplo de glaucoma para predecir el impacto de contraindicar el timolol solo para los pacientes con historia de EPOC o asma, simulando que a estos pacientes se les administra latanoprost. Entonces se genera el escenario de contraindicación y se le compara con lo que se esperaría cuando no hay contraindicación. El ejemplo presentado en esta tesis demuestra que esta aproximación es factible y puede ayudar a la toma de decisiones para la reducción de riesgos.

## DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral se han desarrollado los fundamentos teóricos de la microsimulación de acontecimientos en bases de datos poblacionales para cuantificar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, y se ha demostrado su aplicabilidad a diversos escenarios prácticos. Este método tiene ventajas sobre otros métodos que se usan como el MCDA, porque no requiere establecer ponderaciones o utilidades. Sin embargo, no es adecuado para modelar efectos continuos (a menos que se transformen en una escala cualitativa) y, por tanto, puede considerarse como uno más de los métodos a disposición de los evaluadores. Esta tesis aporta también una propuesta de comunicación sencilla de la evaluación beneficio-riesgo que incluye la incertidumbre procedente de los valores de los parámetros. El uso de la incertidumbre es primordial para la toma de decisiones y ha permitido una representación probabilística de la evaluación beneficio-riesgo.

En el campo de la evaluación beneficio-riesgo existe el afán de poner todos los efectos sobre una misma escala. Si bien, esto es atractivo porque resulta sencillo de comprender, puede que sea un resumen demasiado rudimentario al perder información sobre los componentes a evaluar, que son de índole muy diferente. Por tanto, parece poco prudente basar decisiones tan importantes para la salud de grandes poblaciones en resúmenes sencillos y potencialmente equivocados si hubiera problemas de credibilidad de las ponderaciones o utilidades. La presentación de frecuencias relativas de acontecimientos comparando entre opciones terapéuticas, combinada con la representación de la incertidumbre, puede ser más útil para los evaluadores para sopesar con mayor claridad si un fármaco puede considerarse mejor que la alternativa en términos de impacto sobre poblaciones de pacientes.

La principal limitación de esta aproximación es que no resulta adecuada cuando la variable de resultado es continua (ejemplo: escala de dolor). Otra limitación es que la complejidad metodológica puede dificultar la aceptabilidad entre las personas que tienen que tomar decisiones basadas en las

evaluaciones beneficio-riesgo, aunque la presentación de resultados sea sencilla. Por último, no hay que olvidar que se trata de un modelo y, por tanto, puede no reflejar con exactitud la realidad, de hecho, se simplifican algunos elementos. Cualquier persona que revise los resultados tiene que ser consciente de las asunciones del modelo, como por ejemplo cómo se genera el tiempo. No obstante, cualquier representación del balance beneficio-riesgo es siempre una simplificación de la realidad.

La tarea de modelar es un proceso de desarrollo continuo y, por tanto, se ha propuesto una serie de áreas a desarrollar, por ejemplo:

- Crear una macro, o aplicación, validada con una interfaz fácil para el usuario. Esto ayudaría a la aceptación y utilización del modelo entre los evaluadores de beneficio-riesgo.
- Aplicar la aproximación a unos ejemplos nuevos y relevantes. Esto ayudaría a la aceptación del modelo. Para ello se precisaría la colaboración de los gestores de bases de datos médicas.
- Añadir al modelo el envejecimiento de la cohorte para así poder simular seguimientos más largos.
- Modelar efectos continuos. Una aproximación podría ser estimar el tiempo hasta que ocurre una mejora del 10%, por ejemplo, en una escala de dolor.
- Demostrar cómo se puede incorporar utilidades (ponderaciones de calidad de vida).

## CONCLUSIONES

El trabajo de esta tesis ha demostrado que la microsimulación de acontecimientos es una herramienta factible para realizar una cuantificación de la evaluación beneficio-riesgo de los medicamentos, lograr una representación gráfica de la misma fácil de comprender y predecir el impacto poblacional de la introducción de una contraindicación.

## ABSTRACT

### RATIONALE AND BACKGROUND

The assessment of the therapeutic benefit-risk relationship is the main function of the regulatory agencies in the approval of drug licenses. This assessment is a continuous process lasting the life time of the drug and needs to take into account the evolving evidence on efficacy, effectiveness and above all its safety. Benefit-risk assessment is a judgement that uses quantitative data on efficacy and safety, but, that is usually expressed qualitatively being reached through a process of psychological introspection by the experts who form the assessment committees. Quantification of a drug's BRA would of great help in the decision making process whilst also providing a greater degree of transparency and objectivity.

Recently, the EMA undertook a review of the available methods to quantify the benefit-risk balance. The conclusion was that there was no single ideal methodology although there was a preference for the Multi-criteria Decision Analysis "MCDA". This is essentially used as a weighted sum of the beneficial and harmful events related to the drug of interest; the weights reflect the relative severity of each event. However, the dependence on these weights is itself the weak point of such methods. Furthermore, MCDA is not a framework that can account for the entirety of the uncertainty related to each of the model parameters. The quantification of uncertainty is a key aspect in decision making (we need to know the chance the decision could be wrong), above all when such decisions can impact large populations

Discrete Event simulation is a class of models that could be used but to date has not been considered for BRA. This type of model is based on Queue theory and simulates the time until an event occurs. The models have been used to model processes in other areas (e.g., supermarkets and airports).

Given the need for a methodology to quantify BRA the focus of this current work is to develop simulation models to provide a useful tool for those involved in decision making. Furthermore, the potential that such models could be used to estimate the net population impact of risk minimisation measures such as contraindication also warrants evaluation.

## OBJECTIVES

The objectives and scope of this thesis are based on the EMA stated interests: “... *to adapt or develop tools and processes that could be used to conceptualize and make explicit benefit-risk trade-offs, thereby providing an aid to regulatory decision-making, an aid for training of assessors and an aid for communicating benefit-risk decisions to stakeholders*”.

The primary objective is:

To develop and apply a methodology that facilitates and informs the benefit-risk balance quantified according to the expected number of events

The secondary objectives are:

Create a methodological framework that can incorporate evidence from differing sources and that can be updated as new evidence becomes available

Assess the usefulness of medical databases in BRA

Identify sources of uncertainty associated with the required evidence and incorporate all levels of uncertainty into the models so that the final estimates can also express and quantify the impact of uncertainty

Develop a form of communication that is intuitive, visual and helps with the decision making process whilst presenting the impact of uncertainty

Demonstrate that these methods can also be used to predict the net impact of risk minimisation measures and, specifically, the impact of the inclusion of a contraindication

## FRAMEWORK AND SCOPE

Prior to developing the models it was necessary to define the scope of the approach. This included defining the type of events that comprise benefit and risk and also to define a framework, or process, through which to perform the BRA. The scope of this project includes BRA in which the outcomes can be defined as events, such as death or myocardial infarction, rather than continuous outcomes such as quality of life, pain reduction or improvement in mobility. During the scoping of this project the application to comparative harm was defined; in this case the relative effectiveness of the drugs is not in question rather the concern is purely defined in terms of the differences in terms of drug safety. Lastly,

the application of the models will involve the prediction of the net impact of contraindication at the patient population level.

A framework was developed to include a ten-step process: 1) define the events of interest for the study medication; 2) define the therapeutic options to be compared; 3) define the characteristics target patient population in terms of the determinants of the outcomes; 4) estimate the incidence rates of each event: express these as annual probabilities; 5) estimate the death rate according to age and sex strata: express the death rate as a yearly probability; 6) assign the risk of each event, including death, to each patient in the target patient population; 7) estimate the relative risks of the events associated with drug exposure according to published evidence; 8) run a micro-simulation using the target patient population to generate events without applying the relative risks associated with drug exposure (this is the unexposed cohort); 9) run the same micro-simulation but applying the relative risks associated with drug exposure (this is the exposed cohort); 10) summarise results of the scenarios of exposure and compare.

## MATERIAL AND METHODS

The use of micro-simulation indicates that we are simulating the experience of each patient in the cohort as opposed to simulating what would happen in general to a cohort such as when Markov models are applied. The simulation of follow-up is key to the process. The approach is to simulate the time to each event of interest for each patient. The annual probability is used to as a the shape parameter for a negative exponential from which a time to an each event is randomly generated; a value between 0 and 1 is generated (using the uniform distribution) and this is applied to the inverse function of the cumulative distribution of the negative exponential to generate a time to event. This approach has been developed and expressed using formulae and is the building block of the simulation of entire cohorts. The algorithm was programmed in SAS. Firstly, an unexposed cohort is simulated given that the probabilities of the events are those from the general population but with the same characteristics as the patients. To generate exposed cohorts, relative risks associated with the drugs to compared are applied to these probabilities. The BRA is then undertaken by comparing the numbers of events in each of the cohorts.

Given the importance of uncertainty for decision making, the uncertainty in the values was incorporated in the algorithm. This was achieved by randomly varying the values of the parameters, in accordance with their standard errors, for each run of the simulation. This variability highlighted the need to repeat

the simulation for each scenario of exposure sufficiently that the distribution of the results could be clearly quantified. Another level of uncertainty is that due to the stochastic nature which means that the results will change with each run of the simulation. However, this is again simply resolved by repeatedly running the simulation.

The communication of the results was developed to include uncertainty. The tables start with the expected numbers of events and the net differences of the benefits and harm related to each therapeutic option. Furthermore, the variability of the estimates is given. Also, and inspired from the field of economics and cost-effectiveness, a benefit-risk plane was developed on which the spread, due to uncertainty, of the evidence of the benefits and risks is plotted. This then allows the quantification and visualisation of the probability of a positive balance between benefits and risks.

## RESULTS

To create a study population of target patients and to define their relevant characteristics the British primary care database THIN (The Health Improvement Network) was used. The database was also used to estimate the risk of each event, and its standard error, which in turn were assigned to each patient in the study population. The use of such pre-collected medical databases to facilitate the characterisation of patient cohorts and also to estimate the population-level risks for each event has substantial advantages over using published results as it more flexible and can provide more accurate estimates.

This approach was applied to patients treated for glaucoma comparing outcomes for latanoprost to timolol maleate. The outcomes of interest were heart failure, COPD/asthma and death. Results were presented as frequencies and plotted on the benefit-risk plane to visualise the role of uncertainty. The example indicated a better drug safety profile for latanoprost compared to timolol. A further example was given on the use of Coxibs (celecoxib) and NSAIDs to treat osteoarthritis in which the cardiovascular risk was compared to gastrointestinal bleeding.

As previously mentioned, it is relatively easy to modify these models in order to predict the net impact of a policy of contraindication. To this end, the example of glaucoma was again used such that those patients with COPD/asthma were contraindicated timolol such that latanoprost should be given instead. A scenario of contraindication was modelled and the occurrence of events was compared with a scenario for which there was no contraindication. The example presented in this thesis demonstrated that this approach is feasible and can facilitate decision making in the area of risk minimisation.

## DISCUSSION

In this doctoral thesis the theoretical fundamentals of using microsimulation of discrete events and the use of medical databases have been developed and applied to the quantification of the drug benefit-risk balance. This has been demonstrated through its application to diverse practical scenarios. This method has advantages over other methods such as MCDA as it does not require the use of weight or utilities. However, it is not suitable to model outcomes that are measured as continuous variables (unless transformed to qualitative scale) and as such should be seen as another methodological tool available for consideration by BRA assessors. This thesis also brings a proposal for a simple communication of BRA which includes the uncertainty due to the estimation of the parameter values. The use of uncertainty is essential for decision making and has led to a probabilistic representation of the BRA.

In the field of BRA there exists an obsession in putting all the effects on a single scale. Whilst this is attractive as it is easily understandable, it could lead to a summary that is too rudimentary as it loses information on the components being evaluated which can be very different in nature. Hence, it does not seem to be prudent to guide decisions of such importance that affect the health of large populations through the use of simplistic summaries which could be potentially wrong if there are concerns on the credibility of the weights or utilities. The presentation of relative frequencies of events between the therapeutic options, combined with the representation of uncertainty, could be more useful for assessors to gauge with more clarity if a drug can be considered better than a therapeutic alternative with respect to the impact on patient populations.

The main limitation of this approach is that it is not suitable for outcomes that are continuous variables (e.g., a pain scale). Another limitation is that methodological complexity could hinder the acceptance among BRA decision makers despite the simple presentation of results. Lastly, the fact that this is a model must not be forgotten and, as such, it may not accurately reflect reality, in fact certain elements of are simplified. Whoever is reviewing results from such models should be aware of the underlying model assumptions such as how the time to events is generated. That said, any representation of the benefit-risk balance is always a simplification of reality.

- The task of modelling is process of continuous development and, hence, a series of areas for development are proposed:
- Create a validated macro, or application, with an easy-to-use interface. This would facilitate the acceptance and use of the model among benefit-risk assessors

- Apply the approach using new and relevant examples. This would again help with the acceptance of the model. This would involve collaboration with medical database managers
- Add ageing to the model in order to be able to simulate longer follow-up periods
- Model continuous effects: an approach, for example, could be to estimate the time until a 10% improvement in the pain scale
- Demonstrate how utilities (quality of life) could be used with this framework

## CONCLUSIONS

The work carried out in this thesis has demonstrated that micro-simulation is a feasible tool that facilitates quantification of drug BRA, provides easy-to-understand graphical representation of the benefit-risk balance and can predict the population-level impact of the introduction of contraindication.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AINE</b>	Anti-inflamatorio no esteroideo
<b>AMR</b>	Acceptable Mortality Reporting (“Tasa aceptable de mortalidad informada”)
<b>AVAC/QALY</b>	Años de Vida Ajustados por Calidad/Quality Adjusted Life Years
<b>BIFAP</b>	Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria
<b>BRA</b>	Benefit-risk Assessment (lo mismo que la EBR)
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human use (“Comité para los productos medicinales para el uso humano”)
<b>CIOMS</b>	Council for International Organizations of Medical Sciences (“Comité para las organizaciones internacionales de las ciencias médicas”)
<b>Coxib</b>	inhibidores de la ciclogenasa
<b>CPRD</b>	Clinical Practice Research Datalink (base de datos de atención primaria – Reino Unido)
<b>DALY</b>	Disease Adjusted Life Years (“Años de vida Ajustados por Enfermedad”)
<b>EBR</b>	Evaluación Beneficio-Riesgo
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>EMA</b>	European Medicines Agency / Agencia Europea del Medicamento
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonary obstructive cronica
<b>EQ-5D</b>	EuroQol 5 dimensions (cuestionario EuroQol de 5 dimensiones)
<b>EUDRAVIGILANCE</b>	Red de gestión europea de reacciones adversas
<b>FDA</b>	US Food and Drug Administration (“administración de alimentos y medicamentos de EEUU”)
<b>FE</b>	Favourable Effect (“Efecto favorable”)
<b>GI</b>	gastrointestinal

<b>HbA1c</b>	hemoglobina glicosilada
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad
<b>IC 95%</b>	Intervalo de confianza del 95%
<b>IC</b>	Insuficiencia Cardíaca
<b>INHR</b>	Incremental Net Health Benefit
<b>MCDA</b>	Multi-criteria Decision Analysis
<b>MCMC</b>	Monte Carlo Markov Chain
<b>MHRA</b>	Medicines Healthcare Products Regulatory Agency (Reino Unido)
<b>MREC</b>	Medical Research and Ethics Committee (Comité para la ética en el investigación médica, Reino Unido)
<b>NE, SE, SO, NO</b>	los cuadrantes noreste, sudeste, suroeste, nordeste del PBR
<b>NHANES-III</b>	National Health and Nutrition Examination Survey (“Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de los EEUU, tercera edición”)
<b>NICE</b>	National Institute for Clinical Excellence (El instituto nacional para la excelencia clínica - Inglaterra y Gales)
<b>NNH</b>	Number needed to Harm (“Número requerido para dañar”)
<b>NNT</b>	Number needed to Treat (“Número requerido a tratar”)
<b>PBR</b>	Plano beneficio-riesgo
<b>PBRER</b>	Periodic Benefit-risk evaluation report (“Informe puntual de la evaluación de beneficio-riesgo”)
<b>PROACT-URL</b>	Problem-Objectives-Alternatives-Consequences-Trade-offs, Uncertainties-Risk-Linked decisions (“Problema-Objetivo-Alternativas-Consecuencias-Balances, Incertezas-Riesgo-Decisiones vinculadas”)
<b>PRR</b>	Proportional Reporting Rate (Tasa de informe proporcional)
<b>PSUR</b>	Periodic Safety Update Report (“Informe puntual actualizado de seguridad”)
<b>Q1 &amp; Q3</b>	Cuartil inferior y cuartil superior
<b>QTc</b>	Intervalo cardíaco “QT” corregido
<b>RA</b>	Riesgo Atribuible

<b>RAP</b>	Riesgo Atribuible Poblacional
<b>RR</b>	Riesgo Relativo
<b>SAS</b>	Paquete de software para el análisis estadístico
<b>SD</b>	Desviación Estándar
<b>SE</b>	Error Estándar
<b>SIR</b>	Standardised Incidence Ratio “cociente estandarizado de incidencias”
<b>THIN</b>	The Health Improvement Network (base de datos de una red de atención primaria del Reino Unido)
<b>TURBO</b>	Transparent Uniform Risk Benefit Overview (“Visión transparente y uniforme sobre el beneficio-riesgo”)
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>UFE</b>	Unfavourable Effect
<b>UKMi</b>	Información de medicamentos del Reino Unido

# INTRODUCCIÓN

## 1 Introducción

Para tomar decisiones se precisa evidencia de las consecuencias de las opciones planteadas para así elegir por la alternativa óptima. Cada día se toman decisiones a nivel individual, a veces con más o menos importancia dependiendo de las posibles consecuencias, pero las decisiones que afectan a la salud y bienestar de las poblaciones tienen una mayor importancia mayor y, por lo tanto, merecen la mejor evidencia disponible y un marco metodológico validado.

Los fármacos están diseñados para proporcionar beneficios a los pacientes, pero hay que recordar, parafraseando a James Black, premio Nobel de medicina, que “todos los medicamentos son veneno” (Black, 1983). Ninguna medicación está totalmente libre de posibles efectos nocivos. Esta cita describe uno de los principios de la farmacoepidemiología. (Strom, 2005), disciplina que trata de describir tanto el daño que pueden causar las distintas opciones terapéuticas como la efectividad de las mismas en condiciones reales de uso.

Los ensayos clínicos están considerados como el eje principal de la evidencia clínica (Sackett, et al., 1996) (Sackett, 1989). Esta afirmación se debe a que los ensayos clínicos se adhieren al paradigma científico; se basa en probar una sola hipótesis nula y, por esto, representan el único escenario de la investigación clínica en el que el valor “p” alcanza pleno sentido (Rothman, et al., 2008). En un ensayo clínico es posible aplicar métodos para eliminar, o minimizar, posibles sesgos al equilibrar las diferencias entre los grupos de comparación, como la asignación aleatoria de los tratamientos o el enmascaramiento de las intervenciones.

Por su naturaleza los estudios epidemiológicos (observacionales) no pueden beneficiarse del rigor experimental de los ensayos clínicos. Los estudios observacionales están expuestos a sesgos potenciales al no poder eliminar la posibilidad de diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación, provocados por la selección de los sujetos (sesgos de selección), por la forma cómo se obtiene la información del estudio (sesgos de información), o por la presencia de factores de confusión.

Los estudios epidemiológicos tratan de observar lo que sucede cuando no hay intervención. Se suele decir que los estudios observacionales, la herramienta básica de la farmacoepidemiología, pueden proporcionar evidencia de la actuación de medicamentos en “el mundo real”, con toda su complejidad (Strom, 2005). Por lo tanto, el concepto de la evidencia procedente de las condiciones experimentales (ensayos clínicos) es diferente al concepto de evidencia observacional del “mundo real”. El objetivo de los ensayos clínicos (fase III) es la eficacia del medicamento bajo estudio. La traducción de la eficacia al mundo real se conoce como la efectividad; la diferencia entre estos dos conceptos se halla en el hecho de que la eficacia se obtiene bajo condiciones controladas (de experimento) entre poblaciones específicas mientras que la efectividad describe cómo funciona el medicamento cuando se le administra a amplios sectores de la población, incluido los grupos que no fueron seleccionados en el protocolo del ensayo, y cuando la administración del fármaco no se realiza bajo estrictas medidas de control y que conduce a que la efectividad puede verse afectada por la falta de cumplimiento con las pautas clínicas idóneas, entre otros factores.

La cuestión es si los ensayos son la clave de la evidencia clínica, a pesar de la diferencia entre eficacia y efectividad, entonces, ¿por qué se tienen que usar estudios observacionales que padecen de sesgos y problemas de interpretación? La respuesta se halla principalmente en la estimación de riesgos asociados con los fármacos; la aplicación de la farmacoepidemiología a la estimación de riesgos en el “mundo real” tiene todavía más importancia que la estimación de la efectividad. Esto se debe a que los ensayos no suelen estar diseñados para estimar la frecuencia de efectos adversos al fármaco; el poder estadístico (número y tipo de pacientes y tiempo de observación) de un ensayo se calcula según la eficacia que se espera obtener y no para detectar efectos adversos. Muchas reacciones adversas graves tienen una frecuencia muy baja y, por tanto, su detección requiere un tamaño muestral que está normalmente fuera del alcance de los ensayos clínicos. Por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson es una reacción adversa muy grave a ciertos fármacos y tiene una incidencia poblacional alrededor de 5 por 1.000.000 de años-personas (Ward, et al., 2010) lo cual precisaría una muestra de unas 900,000 personas para tener una alta probabilidad de detectar un solo caso, o al menos 9000 personas si el fármaco en cuestión incrementara el riesgo relativo en 100 veces (Strom, 2005). Tampoco podrían verse los efectos adversos que ocurrieran a largo plazo debido al seguimiento limitado de los ensayos. No obstante, en el momento de presentar la solicitud de autorización de un medicamento nuevo, la evidencia disponible sobre el perfil de seguridad farmacológica procede principalmente de los ensayos clínicos puesto que hasta ese momento no ha habido exposición al fármaco en la población de pacientes fuera de los ensayos. Por ese motivo, los responsables de los ensayos clínicos se esmeran en capturar todo

acontecimiento potencialmente adverso al fármaco, pero la “ausencia de evidencia de riesgo” en los ensayos no puede interpretarse como la “evidencia de ausencia de riesgo”, es decir, que no se puede afirmar que fármaco será seguro al exponerse en grandes poblaciones.

Por todo lo argumentado en el párrafo anterior, los ensayos clínicos controlados no pueden considerarse el método idóneo para estimar los riesgos asociados a los medicamentos, aunque antes de la autorización del medicamento, la mayor parte de la información que se posee proceda inevitablemente de ellos. Por esta razón, se afirma la necesidad de continuar la investigación de los efectos adversos de los medicamentos, una vez que el medicamento ha sido autorizado, actividad que genéricamente recibe el nombre de farmacovigilancia, una disciplina de salud pública orientada a la toma de decisiones y que tiene a la farmacoepidemiología como su herramienta metodológica fundamental (De Abajo, 2005).

## **1.1 El balance beneficio-riesgo de los medicamentos**

En términos generales, la relación beneficio-riesgo es el balance entre los riesgos y beneficios de una terapia, relativo a otras opciones terapéuticas, incluyendo la opción de no utilizar ningún tratamiento. Este concepto se ha usado en varios campos en los cuales se evalúa el riesgo (Spouge, 1999). El riesgo es la probabilidad de que ocurra un efecto nocivo de un fármaco, en tanto que el daño es la manifestación de dicho riesgo. Asimismo, el beneficio se plasma operativamente en la efectividad (“eficacia del fármaco en las condiciones de uso reales”).

Los riesgos y los beneficios tienen unas cualidades que dan lugar a varios tipos de balance. Una cualidad es la gravedad del acontecimiento y la otra es la forma cómo se mide. Por ejemplo, los bisfosfonatos tienen como beneficio la reducción de fracturas, pero pueden causar úlceras esofágicas (Medicines Healthcare Products Regulatory Authority, 2014). En este ejemplo, tanto el beneficio como el riesgo son variables discretas dicotómicas (0: no acontecimiento; 1: acontecimiento) y pueden ser contados como número de acontecimientos. Sin embargo, en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se puede contar el riesgo en número de acontecimientos (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal y efectos cardiovasculares) pero el beneficio es una variable continua (mejora del dolor y aumento de la movilidad) que no admite el mismo tipo de recuento.

Desde un punto de vista estrictamente ético, sólo los medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable deberían estar disponibles para su uso. Evaluar dicha relación es la labor fundamental de las agencias de regulación de medicamentos antes de decidir la autorización o no de la comercialización de un medicamento, pero continúa a lo largo de toda la vida del mismo, a medida que se genera nuevo conocimiento que pueda modificar alguno de los componentes del beneficio o del riesgo (De Abajo & Maciá, 2011).

### 1.1.1 La visión regulatoria

Las autoridades sanitarias otorgan la autorización de comercialización de medicamentos una vez que comprueban que el medicamento tiene un balance positivo en cuanto a sus riesgos y beneficios. Específicamente, la EMA (la Agencia Europea del Medicamento) afirma:

*“Se autoriza un medicamento cuando en el momento de autorización, dentro de la indicación(es) especificada(s), se puede juzgar que el balance beneficio-riesgo es positivo para la población diana.... Además, puede que existan sub-grupos de pacientes cuya susceptibilidad al riesgo [del medicamento] es mayor que la de población general [de pacientes]”*

Esta afirmación demuestra la importancia que tiene la estimación del balance beneficio-riesgo (CHMP, 2005). Sin embargo, debido al uso de información variada y compleja (resultados de ensayos clínicos, conocimientos clínicos y farmacológicos, epidemiología de la enfermedad, consideraciones de la gravedad de la condición bajo tratamiento, gravedad de los efectos adversos), el juicio sobre el balance beneficio-riesgo suele ser de tipo cualitativo (EMA, 2009). Es más, esta comparación depende directamente del área terapéutica, la(s) indicación(es) y el tipo de riesgo asociado al fármaco. Por ejemplo, no es lo mismo comparar un conjunto de efectos adversos con unos beneficios que: 1) aumentan calidad de vida (por ejemplo, aumenta movilidad, permite dormir o reduce dolor); o 2) disminuyen el riesgo de acontecimientos graves (vgr. infarto agudo de miocardio, o muerte súbita); o 3) aumentan la supervivencia (vgr. quimioterapia anticancerosa).

La Agencia Europea describe que desde hace más de una década se está haciendo un llamamiento a la aplicación de métodos adecuados. El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, más conocido por sus siglas en inglés CIOMS (*Council for International Organizations of Medical*

*Sciences*) afirmaba en 1998 que “un aspecto frustrante de la evaluación beneficio-riesgo es que no hay ningún algoritmo o medida que pueda proporcionar comparaciones cuantitativas directas de las opciones terapéuticas, que pueda ayudar a la toma de decisiones” (CIOMS, 1998). Es probable que esta falta de un método consensuado se deba a la necesidad de evaluar un conjunto variado y amplio de información sobre la actuación del fármaco, aunque exista una información adecuada para la evaluación cuantitativa de cada uno de los beneficios y de los riesgos.

Una revisión del documento del 2005 publicado por la EMA con título “*CHMP: Guideline on Risk management systems for medicinal products for human use*” (Pautas sobre sistemas de gestión de riesgos para medicamentos de uso humano) proporciona las siguientes consideraciones (CHMP, 2005):

1. Se deben tener en cuenta varios riesgos simultáneamente y deberían poder expresar el impacto de éstos al nivel poblacional (los beneficios deberían exceder los riesgos con el mayor margen posible tanto en el sujeto individual como en la población)
2. Se ha de hacer hincapié en que no solo se trata de reducir el riesgo sino de maximizar la relación beneficio-riesgo
3. Un Plan de Gestión de Riesgos, que es el documento principal que debe acompañar a todo fármaco nuevo, tendrá una sección de “Especificación del perfil de seguridad”. Esta sección es clave para cualquier evaluación de los riesgos ya que en ella se debe especificar cuáles son los acontecimientos de importancia que deberían ser contrastados con los supuestos beneficios
4. Se requieren planes de actuación. Estos planes serán diseñados de manera dinámica incluyendo evidencia tanto sobre el perfil de riesgo como de efectividad a medida que se vayan finalizando los estudios. Por su naturaleza, en el momento del lanzamiento del medicamento se carece de información sobre el comportamiento del fármaco en el mundo real y solo a medida que se vaya realizando estudios observacionales se irá acumulando evidencia nueva. Por tanto, sería de gran utilidad que la herramienta de evaluación pudiera actualizarse fácilmente para incorporar la evidencia actualizada.
5. La rapidez: la evaluación directa del impacto de minimización de riesgos puede no ser factible realizarla por motivos prácticos y éticos en el plazo de tiempo idóneo para permitir la aplicación de lo aprendido y mejorar con ello el proceso de control de riesgo. Por lo tanto, unos métodos que pudieran proporcionar un marco para evaluar la nueva evidencia sin tener que recurrir a métodos directos podría ser de gran utilidad para estimar los impactos de las medidas de minimización de riesgos.

Estas opiniones expresadas hace más de una década siguen vigentes. A finales del 2008, se publicó en la revista *Nature* un resumen de dicho documento (Eichler, et al., 2008). Esta publicación resaltaba el hecho que las agencias regulatorias tienen cada vez más presión para hallar el balance apropiado entre la rapidez de proporcionar nuevas opciones terapéuticas y a la vez asegurar tener datos adecuados sobre los beneficios y los riesgos. Casos recientes de fármacos que han expuesto a grandes poblaciones a riesgos innecesarios (Graham, et al., 2005) han resaltado este dilema; con la evidencia definitiva era claro que fármacos como rofecoxib tenían que ser retirados, o al menos restringidos en poblaciones susceptibles. También, esto resalta que la evaluación del perfil beneficio-riesgo, y por tanto el impacto neto sobre una población de pacientes, es un trabajo continuo y que las agencias tendrán que modificar el paradigma de la aprobación de licencias hacia la evaluación continua del comportamiento del fármaco.

### **1.1.2 Evidencia para la aprobación rápida y tendencias regulatorias**

Como se ha comentado anteriormente, va implícita en la evaluación del balance beneficio-riesgo la consideración de procurar proporcionar una decisión en el menor tiempo posible para así permitir la disponibilidad de una opción terapéutica. Sin embargo, las agencias regulatorias tienen que tomar la decisión basada en evidencia con niveles de incertidumbre; aunque no se cuantifica debe fijarse un nivel de incertidumbre aceptable por encima del cual no se puede tomar ninguna decisión. Pero, esta postura representa una acción y, por tanto, una decisión de no permitir la aprobación del medicamento. La indicación del medicamento también es muy importante y afectaría el umbral del nivel aceptable de incerteza. Por ejemplo, en el caso de un medicamento oncológico es posible que la falta de evidencia de seguridad farmacológica tenga una menor importancia que la esperada efectividad del medicamento que podría salvar la vida de pacientes en fases terminales de su enfermedad. Sin embargo, muchos medicamentos usan bio-marcadores para demostrar eficacia, lo que permite anticipar los resultados relacionados con la eficacia y no tener que esperar por el efecto en términos de acontecimientos médicos. Un ejemplo son las medicaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Éstos tratan de controlar los niveles de HbA1c (hemoglobina glicosilada) (BMJ Group, 2014). Este marcador indica el nivel de glucosa en sangre de una manera más fiable que la glucemia. La glucosa en sangre se une a la hemoglobina para crear HbA1c y, por tanto, cuanto más glucosa más HbA1c. Dado que los hematíes se reemplazan en unas 8 a 12 semanas el nivel de HbA1c indica el nivel de glucosa durante los últimos 3

meses. Se puede medir la HbA1c como una proporción del total de hemoglobina y en pacientes con diabetes se aconseja procurar mantener los niveles por debajo del 7,5% (NICE, 2009). Por tanto, los fármacos usados para tratar la diabetes tipo 2 están diseñados para reducir el HbA1c y así permitir a los clínicos llevar un control adecuado de sus pacientes. Pero, la diabetes está asociada con un aumento de riesgo cardiovascular parecido al aumento de riesgo cardiovascular tras sufrir un infarto (Haffner, et al., 1998). Además de estos acontecimientos macrovasculares, la diabetes está asociada con riesgo microvascular, como nefropatía, neuropatía y retinopatía ( UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Se supone que un control adecuado de la glicemia reduciría el riesgo de todos estos acontecimientos y la mortalidad asociada, aunque este aspecto sigue siendo una materia de controversia: un ejemplo extremo fue el de rosiglitazona asociada a un aumento del riesgo cardiovascular, a pesar de mantener niveles adecuados de HbA1c, y fue por ello, retirada del mercado (Graham, et al., 2010) (MHRA, 2010).

## **1.2 Revisión de métodos para la cuantificación de riesgos y beneficio: efectos netos**

Aunque los métodos que se desarrollarán dentro del marco de esta tesis son complejos, siguen el mismo principio que métodos más sencillos para estimar efectos netos como las llamadas “medidas de impacto”. Los métodos sencillos incluyen las medidas típicas en la epidemiología con la “fracción atribuible” (Last, 2001). Aunque existen claras ventajas en usar el método más sencillo disponible, como la transparencia y facilidad de comunicación de resultados, la sencillez conlleva suposiciones que pueden hipotecar la credibilidad del mismo; las medidas típicas epidemiológicas al ser más sencillas pueden faltarles precisión, dado que no tienen en cuenta algunos conceptos necesarios para la evaluación de múltiples riesgos y beneficios.

### **1.2.1 Riesgo atribuible y el Número Atribuible**

Tal y como se menciona en el párrafo previo, una medida de impacto típica de la epidemiología que se usa para describir los efectos netos de una exposición sobre la incidencia de una enfermedad es el Riesgo Atribuible (RA) y a su vez el Riesgo Atribuible Poblacional (RAP) (Last, 2001). El primero representa los acontecimientos de una enfermedad que pueden atribuirse directamente a la exposición. Por ejemplo, se sabe que el tabaquismo es causa del cáncer de pulmón, pero esta neoplasia también ocurre en poblaciones que nunca han estado expuestas al tabaco y, por lo tanto, el RA es la diferencia

neta en riesgo en la población expuesta y el riesgo en la población no expuesta. Este principio se puede aplicar directamente a la evaluación del comportamiento de fármaco en cuanto a acontecimientos que pueden ser dañinos o bien beneficiosos para los pacientes; lo importante es tener en cuenta la frecuencia del acontecimiento en ausencia de exposición al fármaco ya que en términos de riesgos una proporción de pacientes padecerá los posibles acontecimientos adversos, como un infarto de miocardio, y en términos de beneficios una proporción de pacientes podría mejorar de la enfermedad aun si no se usara ningún tratamiento.

El RAP representa la reducción de riesgo del acontecimiento en una población si se eliminara la exposición. Se expresa como proporción de la población diana. También puede expresarse el número absoluto de reducción en la población diana – esto se conoce como el “número atribuible”. Este concepto tiene una aplicación directa en la evaluación de los fármacos a nivel poblacional; sería de gran importancia para las agencias regulatorias estimar cual sería la reducción del número de acontecimientos adversos al revocar la autorización de comercialización de un medicamento supuestamente dañino y este efecto neto puede expresarse en términos de números atribuibles, RA o RAP.

Los números atribuibles fueron aplicados al caso de rofecoxib (Vioxx) en los EEUU (Graham, et al., 2005). Para este cálculo se aplicó la prevalencia del uso de rofecoxib y el riesgo relativo de enfermedad coronaria grave asociado al uso del mismo. El “exceso” de casos atribuible a rofecoxib indicaba el impacto neto en la población diana. Los investigadores de la FDA concluyeron:

*“se estima que ha ocurrido un exceso de casos de enfermedad coronaria grave de entre 88.000 y 140.000 en EEUU durante el tiempo que rofecoxib ha permanecido en el mercado y [si se asume una tasa de letalidad de un 44%] muchos de los casos atribuibles al rofecoxib resultaron en la muerte del paciente” (Graham, et al., 2005)*

Este ejemplo, además de presentar el exceso de riesgo y los casos atribuibles al medicamento también resalta otro factor a tener en cuenta: el tiempo. O sea, no importa solo la prevalencia de uso sino también evaluar por cuánto tiempo se ha estado exponiendo a la población susceptible al efecto nocivo. Es preocupante pues que hasta el momento de revocar la autorización se había administrado rofecoxib a unos 80 millones de pacientes en EEUU. Rofecoxib era un AINE de la llamada nueva generación que era más seguro en términos de sangrado gastrointestinal. Estaba indicado para el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide (UKMi, 2002). No obstante, existía terapias alternativas incluyendo otros

coxibes (celecoxib) y los AINEs tradicionales que representaban una alternativa relativamente segura (probada en grandes poblaciones durante muchos años); ha habido alguna evidencia controvertida sobre un posible efecto cardioprotector de naproxeno mientras que otros AINE como diclofenaco han mostrado producir incrementos de riesgo cardiovascular equivalentes a los coxibes (MHRA, 2010) (CNT collaboration, 2013) (AEMPS, 2014). De hecho, el caso de Vioxx representó un grave problema de salud pública y un ejemplo del porqué tener evidencia a tiempo es tan importante para evitar sufrimiento innecesario. Se volverá sobre este caso con más detalle en otra sección.

### 1.2.2 NNT y NNH

El NNT, del inglés “*Number Needed to Treat*” indica el número de pacientes que tendrían que ser tratados para conseguir la respuesta positiva al tratamiento en un paciente (Holden, et al., 2003). Es un concepto típico de los ensayos clínicos ya que representa una manera de expresar la eficacia del medicamento bajo estudio. Queda claro que un fármaco con un NNT más bajo es más eficaz que uno con un NNT más alto. El uso del NNT supone que la eficacia puede describirse de forma dicotómica: “mejora” o “no mejora”. Por ejemplo, se da un fármaco nuevo a un grupo de 100 pacientes mientras se les administra un placebo a otros 100 pacientes y se observa una mejora en 20 pacientes en el grupo expuesto comparado con una mejora en el grupo placebo de 10 pacientes. La diferencia en probabilidades de los acontecimientos es  $(20 - 10) / 100$  que da  $10/100$  o  $0.1$ . El NNT es el inverso de esta probabilidad lo cual da  $100/10$  y, por lo tanto, el NNT es de 10. La interpretación de esta cifra es que se tendrían que tratar a 10 pacientes para conseguir un acontecimiento beneficioso *atribuible* al fármaco.

Sin embargo, el NNT no tiene en cuenta el posible efecto nocivo del medicamento ya que sólo expresa la eficacia del mismo. Por esto, se ha propuesto desde las disciplinas que estudian la seguridad de los medicamentos el concepto de NNH, del inglés “*Number Needed to Harm*”. Esta vez, el NNH representa el número de personas que tendrían que ser expuestas a un fármaco para que ocurra un acontecimiento adverso en un paciente debido al fármaco. El cálculo es idéntico al NNT anteriormente descrito. Se supone también que el acontecimiento adverso puede considerarse también como una variable dicotómica (por ejemplo, un infarto: sí ó no), y cuanto más alto el valor del NNH más seguro es.

El interés del NNT y el NNH se halla en que ambas medidas están en la misma escala numérica (número de personas). Por lo tanto, para que un fármaco tenga un balance de beneficio-riesgo positivo el NNH

tendría que ser mayor que el NNT; o sea que la frecuencia de acontecimientos beneficiosos debe ser mayor que la frecuencia de acontecimientos adversos. En términos matemáticos se puede escribir este concepto como:

$$0 < NNH - NNT$$

Igualmente se puede representar esta comparación como cociente (NNH/NNT) que tendría que ser superior a 1.0 para indicar un balance positivo.

Sin embargo, la ventaja de usar la misma escala se convierte rápidamente en una limitación. Se está suponiendo que el acontecimiento beneficioso (por ejemplo, una mejora de un 20% en la escala de calidad de vida como EQ-5D) es equivalente a un acontecimiento adverso (por ejemplo, un infarto y la muerte). ¿Cómo se puede poner en la misma escala acontecimientos de índole tan diferente? Ante esta limitación se ha sugerido la aplicación de ponderaciones.

### **1.2.3 El cociente NNT / NNH ponderado por “utilidades”**

Garrison et al han propuesto que el balance beneficio-riesgo cuantitativo se puede entender mejor si se aplican ponderaciones tanto a todos los acontecimientos dañinos como a los beneficiosos (Garrison, et al., 2007). Así, se puede conseguir una comparación al tener todo en la misma escala numérica. Específicamente se usan “Utilidades” (Garrison, et al., 2007) (Marschnera, et al., 2004). Éstas se definen como un número entre 0 y 1 que indica la calidad de vida asociada a un estado de salud; 1 representa un estado de salud perfecto y pueden calcularse a partir de cuestionarios tal como la EQ-5D. También se han usado los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC; o QALY en inglés de “Quality Adjusted Life Years”) como ponderación que tiene en cuenta tanto el impacto en la esperanza de vida como la calidad de vida (Garrison, et al., 2007).

Con la aplicación de utilidades a las medidas de impacto, tanto de daño como de beneficio, se pretende obtener una comparación de equivalencia entre riesgos y beneficios. Por ejemplo, si se considerara que el impacto sobre la calidad de vida de un infarto es tres veces mayor que el impacto de una mejora de movilidad (ejemplo del beneficio), entonces se tiene que aplicar esta diferencia para poner los acontecimientos en la misma escala. No obstante, la validez de estos métodos depende de la calidad de estas ponderaciones; si tenemos dudas sobre la idoneidad de las utilidades entonces no podremos fiarnos de los resultados de las comparaciones de riesgos y beneficios.

## 1.3 Modelos de decisiones y Modelos de Markov

Al tratarse de modelos más complejos, en esta sección se proporcionará una descripción breve de cada método y luego se señalará cómo podrían usarse dentro del área de la evaluación de riesgos y beneficios.

### 1.3.1 Modelos de decisiones

Esta metodología, también conocida como el análisis de árboles de decisión, es una herramienta para los responsables de la toma de decisiones y de ahí su relevancia para las decisiones relacionadas con el beneficio y riesgos asociados con las opciones terapéuticas (Hulett, s.f.) (Hulett & Hillson, 2006).

Es un método relativamente sencillo que trata de poner las decisiones y las probabilidades de los resultados de las decisiones en un marco estándar que tiene forma de árbol. Las decisiones y las posibles consecuencias se dibujan como nodos en el árbol. En las ramas que salen de los nodos se pueden aplicar ponderaciones como costes o utilidades. Por lo tanto, es posible cuantificar el impacto de una decisión en función de estas ponderaciones. Ejemplos de preguntas que pueden contestarse usando esta aproximación incluyen “¿deberíamos adoptar una tecnología puntera que a pesar de brindar beneficios también tiene incrementos de costes relevantes?” o bien “¿deberíamos optar por la propuesta más barata para ejecutar el proyecto?”. Lo que queda inherente en estas preguntas es que hay ventajas y desventajas con las opciones y es cuestión de cómo cuantificar el impacto de las decisiones; en la segunda pregunta se perfila la idea de que tal vez es posible que optar por la propuesta más barata resulte finalmente ser más caro. Siguiendo este ejemplo de contratar o no a la compañía que propone un presupuesto más barato podríamos desglosar el impacto de las opciones de la siguiente manera: vamos a subcontratar una parte de proyecto y la propuesta barata, de 110.000 € proviene de una compañía menos fiable y estimamos que hay una probabilidad del 50% de que entreguen el proyecto con un retraso de 90 días, lo cual nos ocasionaría una penalización de 1000 € al día, mientras que la empresa más fiable nos da un presupuesto de 140.000 € y estimamos un 10% de probabilidad que haya una demora de 30 días (asumimos la misma penalización).

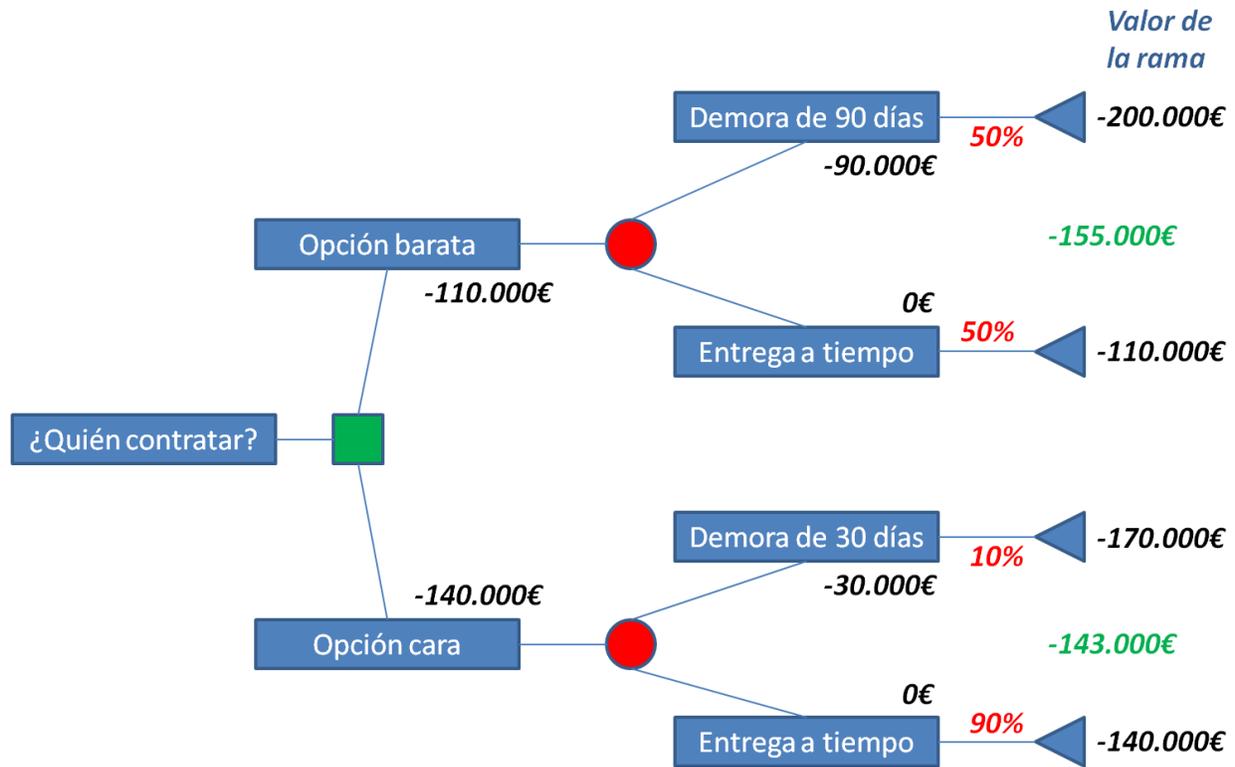


Figura 1.1: un árbol de decisiones, el nodo cuadrado verde representa una decisión, los nodos circulares son opciones que ocurren al azar y los triángulos son consecuencias.

En el ejemplo se plantea una sola decisión y hay dos escenarios que pueden ocurrir al azar. El valor de la rama representa el total que se pagaría tras la decisión y tras ocurrir cada circunstancia en función del riesgo de incumplimiento. Para calcular el coste esperado de cada opción de la decisión (cifras verdes en la Figura 1.1) se toma el coste ponderado por la probabilidad de que ocurra esa circunstancia (por ejemplo, opción cara =  $140.000 + (10\% \times 30.000\text{€}) + (90\% \times 0\text{€}) = 143.000\text{€}$ ).

Este ejemplo sencillo es para ilustrar la aproximación. El análisis de decisiones ayuda a que los responsables piensen en las consecuencias de sus decisiones en términos probabilísticos además de los costes; de acuerdo con esto, la opción del presupuesto caro es, *a priori*, probablemente más barata. Sin embargo, el ejemplo también pone de relieve la fiabilidad de las probabilidades. Dicho de otra manera, todo depende de la confianza que tenemos en las probabilidades de los acontecimientos; ¿realmente basamos la probabilidad del 50% de una demora de unos 90 días en la evidencia, o es más bien una creencia? Por lo tanto, para cualquier aplicación en el área de medicamentos hay que incorporar la incerteza que existe en estas probabilidades.

### 1.3.1.1 Aplicación al beneficio-riesgo

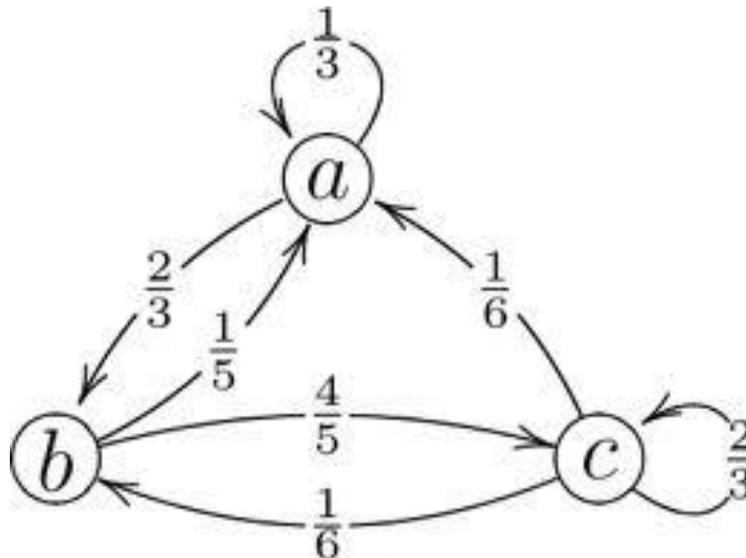
De manera parecida al análisis de riesgos y beneficios, las empresas pueden considerar el grado de riesgo que estarían dispuestas a permitir; en el ejemplo la propuesta cara ofrece, probablemente, la mejor oferta, pero la empresa puede querer arriesgarse con la opción barata ya que hay un 50% de probabilidades de ahorrarse 30.000€. Sin embargo, en este ejemplo todo está en la misma escala y todo se expresa en términos de costes. En el área de farmacoepidemiología no es cuestión de costes y beneficios en términos económicos, sino que se tienen que usar utilidades para poner consecuencias diferentes en la misma escala.

### 1.3.2 Modelos de Markov

Los modelos, o cadenas de Markov, son un método que se asemeja a los árboles de decisiones en la medida en que modela el hecho de que las personas puedan estar en estados diferentes, como las ramas de los árboles de decisión, y usa probabilidades para su asignación (Sonnenberg & Beck, 1993). Sin embargo, las cadenas de Markov representan un proceso aleatorio ya que los miembros dentro de un sistema se mueven por los estados posibles aleatoriamente según las probabilidades de moverse de un estado a otro. La definición probabilística de una cadena de Markov es que el estado futuro solo depende del estado actual y es independiente del estado previo; se conoce como el principio de ausencia de memoria (del inglés “*memoryless*”). Ejemplos sencillos incluyen el “caminar aleatorio” (o “el caminar del borracho”) en que la probabilidad de un paso adelante o un paso atrás son iguales (50%) pero al hacer un paso en cualquier dirección aleatoriamente hará que la persona se aleje del punto de partida. Es una cadena de Markov ya que las próximas posiciones (dos) del caminante depende de donde está actualmente pero no tiene en cuenta donde estuvo antes.

Se suele entender como cadena de Markov al cambio entre estados discretos y en pasos que también son discretos. Sin embargo, otro método relacionado, el método de cadenas de *Markov Monte Carlo* (MCMC) usa tiempos discretos (pasos) pero los estados se entienden como continuos. La cadena es un mapeo del proceso aleatorio que vincula los estados (véase Figura 1.1) y por tanto dicta cómo los miembros del sistema pueden moverse entre los estados. Se usa un contador de número enteros que marca cada paso; con cada paso se permite que los miembros cambien de estado, o no, aleatoriamente. Cambiar de estado se conoce como “transición” y por tanto las probabilidades de pasar de un estado a otro se conocen como las “probabilidades de transición”. Existen muchos conceptos dentro de esta metodología que definen tipos específicos de transiciones. Un estado importante que merece la pena

ser destacado en este resumen de la metodología son los estados “absorbentes”. Es imposible salir de dichos estados (probabilidad de transición = 0), y el ejemplo obvio en el ámbito de investigación de riesgos y beneficios, es la muerte. Otra regla de las cadenas de Markov es que las probabilidades de transición desde cada estado tienen que sumar a 1.0 e incluye la posibilidad de permanecer en el mismo estado. En el ejemplo dibujado en la Figura 1.2 se presentan tres estados (a, b y c). En este sistema es imposible pasar directamente del estado “a” al estado “c”; las opciones de cambio desde el estado “a” solo incluyen pasar a estado “b” con una probabilidad de  $\frac{2}{3}$  o bien permanecer en el estado “a” con una probabilidad de  $\frac{1}{3}$ . Para ejecutar la cadena se usan números aleatorios para decidir la transición de miembro; por ejemplo, un miembro de estado “a” se mueve al estado “b” si el número aleatorio cae entre 0 y 0,666 y se queda en el estado “a” si el número cae entre 0,667 y 1,0. Un requerimiento de estos métodos es haber asignado miembros a un estado inicial antes de iniciar la simulación.



**Figura 1.2: Un ejemplo sencillo de una cadena de Markov de tres estados y las probabilidades de transición desde cada estado**

### 1.3.2.1 Aplicación al balance beneficio-riesgo

La aplicación de estos modelos al campo de riesgos y beneficios es que se puede modelar como un conjunto de pacientes que se mueven entre estados de beneficio y de daños asociados con las distintas opciones terapéuticas. Asimismo, se pueden aplicar utilidades a cada estado. Por ejemplo, sería posible asignar las probabilidades de transición usando las incidencias esperadas de cada acontecimiento y la

colocación de los miembros en cada estado sería según sus características al iniciar el tratamiento: si el 20% de pacientes expuestos a un fármaco tienen historia de enfermedad cardiovascular, entonces pondríamos esta proporción de miembros del sistema en dicho estado. No obstante, a pesar de su esquemática sencilla, se aprecia fácilmente que estos modelos se volverían muy complejos para modelar riesgos y beneficios. Puesto que las incidencias serían diferentes para cada grupo de edad habrá tantas probabilidades de transición (flechas en la Figura 1.2) como grupos de edad para cada acontecimiento y desde cada estado, y esto sin incluir otros factores de riesgo para cada acontecimiento.

#### **1.4 La nueva regulación, la evaluación beneficio-riesgo, marcos cualitativos y métodos cuantitativos**

En el 2009 la EMA publicó un documento para un proyecto sobre la metodología para la evaluación de la relación beneficio-riesgo en el cual declaraba que a pesar de que los medicamentos sean efectivos biológicamente, también tienen el potencial de hacer daño y, por tanto, juzgar si hay un equilibrio entre los efectos deseados (beneficios) y los efectos no deseados (riesgos) de los fármacos era la tarea principal de las agencias reguladoras de medicamentos, una tarea que denominaban “Benefit Risk Assessment” (BRA; evaluación de beneficios y riesgos) (The European Medicines Agency, 2009). Esta terminología es la que domina ahora entre la industria y las agencias reguladoras. Se admitía que representaba una tarea complicada en la que se tenía que tener en cuenta lo siguiente:

- La incertidumbre
- Los objetivos múltiples (maximizar beneficios; minimizar riesgos)
- Las perspectivas diferentes (como la del paciente o la de las agencias reguladoras)
- Problemas con la definición de las preferencias de cada tipo acontecimiento
- La dificultad del balance “trade-off”<sup>1</sup> de acontecimientos de importancia diferente

---

<sup>1</sup> Concepto de canjear una opción por otra

- Falta de acuerdo sobre el criterio de evaluación
- El hecho que los efectos pueden variar entre las poblaciones de pacientes

Añadieron que, puesto que la evaluación beneficio-riesgo es multidimensional, la evaluación solía ser cualitativa. Estas consideraciones reflejan lo expuesto en esta tesis. Por lo tanto, proponían el siguiente objetivo:

*“... adaptar o desarrollar herramientas y procesos que puedan usarse para conceptualizar y clarificar los balances entre riesgos y beneficios y así proporcionar un soporte para: la toma de decisiones regulatoria; formar a los evaluadores; y para la comunicación de decisiones asociadas a los riesgos y beneficios para los grupos de interés”.*

De allí se crearon cinco “paquetes” de trabajo: 1) Uso actual de la evaluación beneficio-riesgo en la UE (European Medicines Agency, 2011); 2) Revisión de las herramientas actuales (informe publicado 31/8/10) (European Medicines Agency, 2010); 3) Realizar pruebas prácticas de los métodos (informe publicado 31/8/11) (European Medicines Agency, 2011); 4) desarrollo de herramientas (primera revisión publicada 9/5/12) (European Medicines Agency, 2012) ; y 5) formación de evaluadores.

Esta iniciativa ha coincidido con los cambios en la documentación que, desde mediados del 2012, las empresas farmacéuticas deben presentar a la Agencia Europea (European Medicines Agency, 2012). Específicamente, se ha modificado el PSUR, (Informes Periódicos de Seguridad del inglés *“Periodic Safety Update Report”*) para que incluya una revisión de los beneficios y los riesgos conocidos y cuál es el balance entre ellos, lo cual implica una evaluación cualitativa del beneficio-riesgo. Este cambio tiene tal importancia que la EMA ha cambiado el nombre del nuevo PSUR para incorporar el hecho que ya no solo se trata de una evaluación de riesgos.

#### **1.4.1 El marco PROACT-URL**

La evaluación de métodos se hacía dentro del marco cualitativo PROACT-URL (European Medicines Agency, 2011), pensado para la aplicación de los métodos cuantitativos. El marco PROACT-URL propone

afrontar la evaluación en ocho pasos con tal de guiar la evaluación. Estos pasos, originalmente propuestos por Hammond, Keeney y Raiffa en 1999 (Hammond, et al., 1999), son:

- *Problem*: definir el problema en términos del tipo de fármaco (nuevo, conocido, genérico); tipo de evaluación; a quién va dirigida la evaluación; la severidad de la enfermedad o problema de salud a tratar, las características de la población a tratar, el marco de tiempo
- *Objectives*: identificar el propósito y los objetivos asociados a ello (p.ej., minimizar riesgos, optimizar el balance entre riesgos y beneficios) y así crear criterios para contrastar opciones y por lo tanto definir los acontecimientos de interés
- *Alternatives*: definir las opciones alternativas
- *Consequences*: las consecuencias de las opciones alternativas en los acontecimientos definidos
- *Trade-offs*: el balance entre los acontecimientos favorables y los acontecimientos desfavorables

Es interesante notar que la Agencia Europea de Medicamentos prefiere el uso de acontecimientos “favorables” (inglés: favourable effect “FE”) y los acontecimientos “desfavorables” (inglés Unfavourable Effect “UFE”) para representar, y clarificar, los conceptos de beneficio y riesgo respectivamente.

Los tres pasos siguientes son más relevantes para la toma de decisiones relacionadas con los fármacos:

- *Uncertainties*: se tiene que considerar cómo el balance entre FE y UFE (beneficios y riesgos) sería influido por posibles cambios debidos a las incertezas. Esto implicaría el uso de análisis de sensibilidad
- *Risk*: esto se refiere a la actitud hacia el riesgo ya que grupos diferentes pueden tener actitudes diferentes y así el nivel de aceptación de riesgo puede variar. También la actitud hacia el riesgo dependería del tipo de fármaco; por ejemplo, la aceptación de riesgo probablemente sería mayor si se tratara de un fármaco nuevo para tratar una enfermedad, o la consecuencia de una enfermedad, que en la actualidad carece de opción terapéutica alguna
- *Linked decisions*: este paso se refiere a que habría que tener en cuenta en la decisión sobre la evaluación beneficio-riesgo las decisiones similares tomadas en el pasado, o también que la decisión que se adopte podría influir la opinión en el área terapéutica en el futuro

## 1.4.2 EMA Work package 2: la evaluación de métodos cuantitativos

La evaluación de métodos agrupaba los métodos en cuatro categorías: 1) modelos; 2) simulaciones; 3) estadísticas; 4) medidas de medición (European Medicines Agency, 2010). He aquí la lista de los métodos:

### **Modelos:**

*Bayesian belief networks* (redes de creencia Bayesiana); la estadística Bayesiana; árboles de decisión diagramas de influencias; evaluaciones beneficio-riesgo basadas en la evidencia; *Incremental Net Health Benefit* (Beneficio Neto Incremental); procesos de Markov; los análisis de multicriterio; el principio de tres; QALYs/DALYs; TURBO

### **Simulación:**

*Discrete Event Simulation* (simulación de acontecimientos); la simulación probabilística; la dinámica de sistemas

### **Estadísticas:**

El estimador de Kaplan-Meier; NNT/NNH

### **Medidas de medición:**

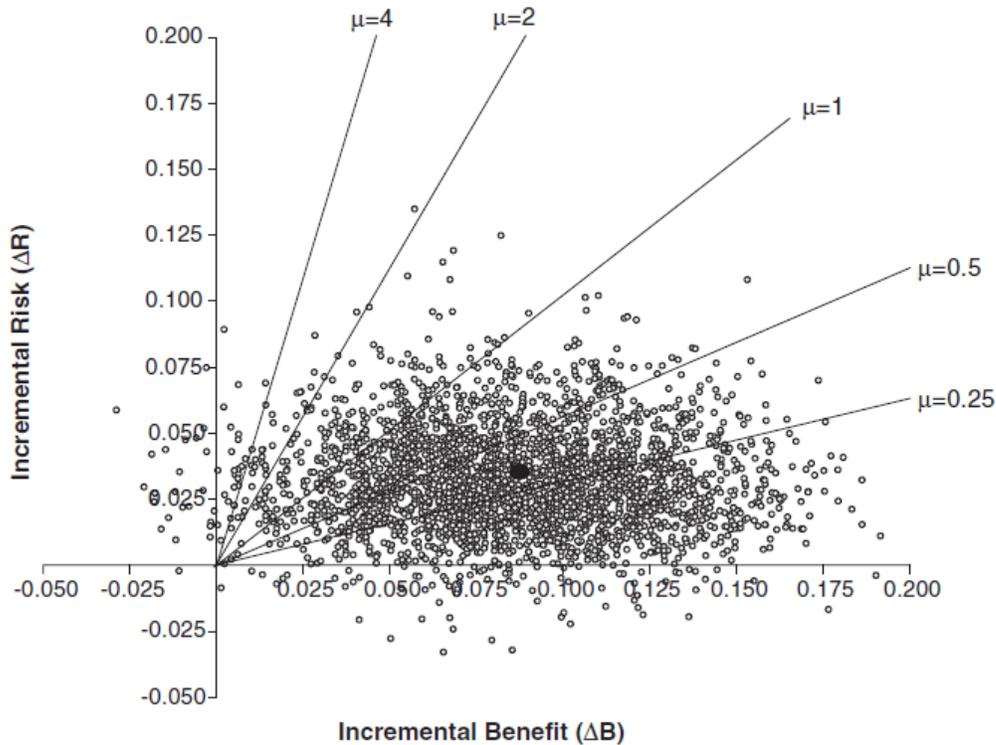
*Conjoint analysis* ("Análisis de conjunto"); *Contingent evaluation* ("Evaluación contingente"); *Stated preferences* ("Afirmación de preferencias").

## 1.4.3 Razón beneficio-riesgo incremental

En las secciones previas se ha hecho un repaso a algunos de estos métodos, como el cociente NNH:NNT y los procesos de Markov. También se han explicado los árboles de decisión. En las siguientes secciones se darán detalles de dos métodos relevantes: la Razón Beneficio-Riesgo Incremental por la manera interesante de cómo se trata la incertidumbre y a continuación se pasará a detallar el MCDA ya que este método se está perfilando como el más probable de ser usado de manera habitual en los documentos que resumen tanto los beneficios como los riesgos.

Este concepto proviene del trabajo realizado por economistas y, en particular, de aquellos que se han dedicado a las evaluaciones de coste-efectividad (Stevenson, et al., 2004) (Lynd & O'Brien, 2004). El método se conoce como Razón Beneficio-Riesgo Incremental (IRBR) y describe el balance beneficio-riesgo utilizando la probabilidad de cada tipo de acontecimiento. Por lo tanto, se adapta mejor cuando la variable de resultado es un acontecimiento, en lugar de un cambio cuantificado en una escala progresiva, como es el caso de la escala de calidad de vida. Este método es también ideal cuando hay que comparar fármacos en términos de un solo acontecimiento dañino y un solo acontecimiento beneficioso. No puede aplicarse con facilidad cuando hay acontecimientos múltiples. No obstante, el punto fuerte de estos métodos es la clara comunicación de la incertidumbre a través del uso de la probabilidad de concluir que el balance es positivo. Este grado de información, que cuantifica dudas usando probabilidades, queda dentro del marco bayesiano (Stevenson, et al., 2004). La aproximación toma como punto de partida la diferencia de probabilidades del acontecimiento beneficioso entre el tratamiento de interés y el comparador; al seguir las reglas de la probabilidad la diferencia entre probabilidades variará entre el -1.0 y 1.0. Asimismo, se aplica a la diferencia de probabilidades de un acontecimiento adverso. Por lo tanto, la evidencia queda reducida a unas coordenadas que pueden dibujarse sobre un plano, con el eje horizontal que representa la diferencia de las probabilidades de beneficio y el eje vertical la diferencia de las probabilidades de riesgo (Figura 1.3). El plano, por tanto, queda dividido en cuatro cuadrantes que se pueden denominar, en el sentido de las agujas del reloj, como Nordeste, Sureste, Sudoeste y Noroeste. Si el estudio, o ensayo clínico, apunta a que el fármaco de interés es más seguro y más eficaz que el comparador entonces las coordenadas estarán en el cuadrante Sureste. Si hiciéramos múltiples estudios tendríamos coordenadas que variarían en su posición, lo cual crearía una nube de puntos en el plano. Si la mayoría caen en el cuadrante Sureste entonces el conjunto de evidencia sigue apuntando a que el balance beneficio-riesgo global es favorable para el fármaco de interés. La nube de puntos sería la visualización de la incertidumbre de la evidencia disponible. La consideración de la incertidumbre es imprescindible para los responsables de la toma de decisiones. También se puede visualizar la incertidumbre de un solo estudio al simular la distribución de la diferencia de probabilidades aplicando los errores estándares de cada estimación; para ello se usan métodos conocidos como Monte Carlo (Metropolis & Ulam, 1949). Si la mayor parte de la nube de puntos, que representa la distribución de evidencia del balance beneficio-riesgo, cae en el cuadrante Sureste, o bien en el Noroeste, entonces es fácil llegar a una conclusión sobre el balance beneficio-

riesgo: Sureste claramente bueno; Noroeste claramente malo. Pero, ¿qué pasa si la nube cae en el cuadrante Nordeste? Este fue justamente el caso presentado por Lynd (Lynd & O'Brien, 2004) (Figura 1.3).



**Figura 1.3: Distribución de las diferencias de probabilidades de beneficio ( $\Delta B$ ) y las diferencias de probabilidades de riesgo ( $\Delta R$ ) con los umbrales de aceptabilidad definidos según su pendiente ( $\mu=0.5$ ,  $\mu=1$ ,  $\mu=2$  etc.,) (Lynd & O'Brien, 2004)**

En este ejemplo se comparó el beneficio (evitar una trombosis venosa profunda) y el riesgo (padecer un sangrado grave) entre el fármaco de interés (enoxaparina) y el comparador (heparina no fraccionada a dosis bajas). La estimación de riesgo fue mayor para la enoxaparina, pero la probabilidad de evitar una trombosis venosa profunda también fue mayor. Por lo tanto, la diferencia de probabilidades cae en el cuadrante Nordeste, cuadrante que representa mayor beneficio, pero a la vez peor perfil de riesgo. La dispersión de puntos que forma la nube de la incertidumbre se estima al aplicar la variabilidad cuantificada por los errores estándar. La decisión sobre el balance beneficio-riesgo dependerá de dónde

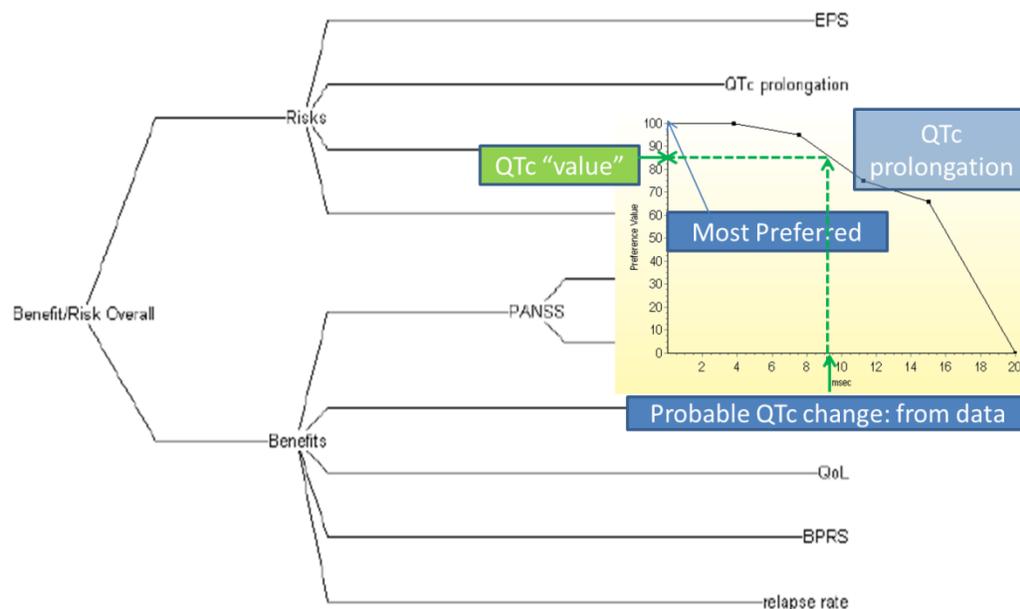
cae la mayor parte de la nube y nos obligará a definir un umbral de aceptabilidad. Por ejemplo, la línea diagonal ( $\mu=1$ ) implica que un acontecimiento adverso tiene la misma importancia que un acontecimiento beneficioso y si la mayor parte de la nube – la evidencia – se encuentra por debajo de esta línea, entonces concluimos que el balance es positivo bajo la suposición de igual importancia de los acontecimientos. Pero es poco probable que los expertos den la misma importancia a acontecimientos diferentes. Debido a esto se puede cambiar el umbral; la línea con más pendiente ( $\mu=2$ ) implica que el acontecimiento beneficioso tiene el doble de peso – importancia – que el riesgo y viceversa para la línea más plana ( $\mu=0,5$ ). Precisamente, si los expertos opinasen que el riesgo tiene el doble de peso que el beneficio, representado por la línea  $\mu=0,5$ , entonces la decisión sobre el balance beneficio-riesgo sería más complicada pues casi la mitad de la evidencia sobre el balance caería encima de este umbral de aceptabilidad. Por lo tanto, se puede expresar la probabilidad de aceptar que hay un balance positivo en función de la proporción de los puntos que están por debajo del umbral de aceptabilidad.

La ventaja de esta aproximación es que los expertos y los responsables de la toma de decisiones tienen la libertad de cambiar el umbral de aceptabilidad, y observar cómo la probabilidad de aceptar un balance positivo varía según se cambie la opinión sobre la importancia relativa de los acontecimientos. Este método también proporciona una forma clara de comunicar la incertidumbre inherente en las estimaciones de riesgo y de beneficio. Sin embargo, su mayor limitación es que, en realidad, la comparación sólo se puede basar en un par de acontecimientos. Como se ha resaltado anteriormente, tampoco tiene en cuenta la duración de la exposición y su efecto sobre la probabilidad del acontecimiento.

#### **1.4.4 Análisis de Decisión Multi-Criterio (*Multi-Criteria Decision Analysis: MCDA*)**

Se ha incluido en el Apéndice 1 el ejemplo presentado por miembros de la Agencia Europea de Medicamentos sobre el rimonabant, un fármaco autorizado para la reducción de peso en pacientes con factores de riesgo (European Medicines Agency, 2007). El ejemplo está presentado con una explicación adicional ya que sirve para entender la aproximación lo cual tiene su importancia al tratarse del método cuantitativo adoptado por la EMA en la actualidad. No obstante, el método “MCDA” puede resumirse fácilmente (Department of Communities and Local Government, 2009).

El primer paso es decidir y justificar el conjunto de acontecimientos para el riesgo y el beneficio. Entonces a cada acontecimiento se le asignan los valores de preferencia. Esto se hace al crear las “curvas de preferencia”. En la figura se observan los acontecimientos de interés organizados en el árbol de decisión (Figura 1.4). Para el acontecimiento de riesgo de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), una curva que relaciona la prolongación (en milisegundo; ms) con la preferencia. Queda claro que lo más preferible, con un valor de 100, es que no haya ninguna prolongación del QTc, pero la opinión indica que una prolongación hasta unos 8ms es aceptable, pero la preferencia baja rápidamente a partir de prolongaciones de unos 10ms.



**Figura 1.4: El “árbol de decisión” para la evaluación de un antipsicótico que incluye la curva de preferencia para el riesgo de que ocurra una la prolongación del intervalo QTc**

Las curvas de preferencia proceden de la opinión de expertos o de pacientes. Pero para poder asignar un valor a cada acontecimiento también se precisan de unos datos. En el caso del ejemplo del intervalo QTc, un ensayo clínico proporciona evidencia que, para el fármaco bajo estudio, el aumento del QTc será de unos 9 mm/s y esto se traduce (véase la línea verde en la Figura 1.4) a un valor de preferencia de 85. Por lo tanto, se combinan opinión, que por definición es subjetiva, con datos procedentes de estudios

para asignar un valor a cada acontecimiento. El valor puede estar entre 100 (mejor) a 0 (peor). Un aspecto importante del método es que los valores siempre van en la dirección “positiva” tanto para los efectos favorables como los efectos no favorables. Esto es posible ya que los valores se asocian con la *ausencia* de cada uno de los efectos adversos lo cual se entiende como algo bueno y por tanto los valores asociados con cada acontecimiento siempre tendrán la misma interpretación. El ejemplo presentado en el Apéndice 1 proporciona una descripción más clara de esta aproximación.

El resto del método MCDA es sencillamente la creación de un solo valor para cada opción terapéutica lo cual se calcula a partir de una suma ponderada de los valores de cada acontecimiento, tanto para los efectos *favorables* y como para los efectos *no favorables* (según la nomenclatura de este método). Estas ponderaciones representan la importancia de cada acontecimiento. En el caso del ejemplo presentado en el Apéndice 1, una ponderación de 50 fue asignado al efecto favorable (pérdida de peso) y una ponderación de 100 al conjunto de riesgos, lo cual indicaba que se creía que el daño potencial debido a los riesgos era más importante que perder peso.

Se estandarizan las ponderaciones para que sumen 100 a cada nivel del árbol y dentro de los conjuntos de acontecimientos de riesgo y los de beneficio. Estas ponderaciones se les multiplican por los valores ya calculados; esto se hace al nivel de los acontecimientos y, por tanto, se obtiene una suma para los acontecimientos de riesgos y otra para la suma de acontecimientos de beneficio. A la suma ponderada para el conjunto de riesgos se le multiplica por la ponderación relativa entre riesgos y beneficios; esto se repite para los beneficios y se suman los dos números resultantes para así dar el valor de beneficio-riesgo total para la opción terapéutica. El uso de este número permite la comparación con otras opciones terapéuticas, aunque la suma por sí sola no tiene interpretación.

Los MCDA permiten un grado básico de análisis de sensibilidad. Esto es importante puesto que las ponderaciones sobre la importancia de cada efecto favorable y no favorable son subjetivas. El estudio de sensibilidad se realiza variando, por ejemplo, la ponderación de lo no favorable y ver hasta qué punto se tendría que cambiar la opinión de los expertos para que el balance, comparado con otras opciones terapéuticas, llegue a ser negativo (los riesgos dominan los posibles beneficios).

Este método proporciona un marco para incluir opiniones sobre la gravedad de los efectos, además de las tasas esperadas de los acontecimientos a partir de datos procedentes de estudios. Como los modelos de decisiones los MCDA son sencillos y, por tanto, los resultados son fáciles de entender. Pero para conseguir esta simplicidad se tienen que sacrificar consideraciones importantes como la covarianza

entre los acontecimientos, las diferencias de tasas según subgrupos de pacientes, el tiempo y duración de exposición al fármaco, el hecho que un acontecimiento puede cambiar el riesgo de otro, o el efecto competitivo de la muerte. También, como ocurre con los otros métodos que usan utilidades, los MCDA son totalmente dependientes de la calidad y credibilidad de las ponderaciones subjetivas.

#### **1.4.5 Consideraciones específicas sobre la aplicación del MCDA a la evaluación beneficio-riesgo**

Lo anteriormente expuesto resume la propuesta de los expertos de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, 2010). Sin embargo, merece la pena una revisión más detallada de esta metodología que lleva tiempo aplicándose a la toma de decisiones, muchas veces de gran transcendencia. La cuestión es si este método, usado para sopesar decisiones que tienen varios componentes dando un resultado cuantitativo como por ejemplo como decidir el mejor coche según las necesidades de una familia, es apropiado para la cuantificación del balance entre riesgos y beneficios. En el ejemplo del coche los componentes, o criterios a sopesar podrían incluir: coste, seguridad, número de plazas, capacidad del maletero, coste de mantenimiento, etc. La importancia (ponderación) dependerá de las necesidades (p.ej., número de niños) y de sus preferencias (tienen una economía ajustada). La pregunta que cabe hacerse es: ¿se parece esta situación a la evaluación de riesgos y beneficios?

Existen unas discrepancias en el uso habitual de estos métodos y el uso descrito por la EMA como el uso de una línea entre 0 y 100 para representar los efectos adversos, en términos de su incidencia, cuando las incidencias rara vez podrían ser contempladas ni del 0% ni del 100%; el uso habitual se enfoca solo en el rango posible de cada componente.

Para ayudar la comparación entre el uso descrito por la EMA y el uso del MCDA descrito para la toma de decisiones se describen los pasos habituales según el manual del MCDA (Department of Communities and Local Government, 2009). Un ejemplo de la aplicación del MCDA descrita por expertos en estos modelos es la de ayudar a la decisión de cómo escoger un lugar para un vertedero de material radioactivo procedente de las centrales nucleares del Reino Unido. En el apéndice 2 se describen gráficamente los componentes (criterios) detrás de la decisión de la localización de un vertedero nuclear. El uso del método MCDA parece ser una herramienta adecuada para esta circunstancia: hay varias localizaciones posibles todas con sus ventajas y desventajas desde los costes (p.ej., el transporte),

la seguridad (estabilidad geológica), el riesgo de contaminación (cercanía a poblaciones), el impacto ecológico etc. En este ejemplo hay muchas opciones potenciales y una lista larga de criterios. El uso del MCDA ayuda a destacar las opciones más favorables dado el conjunto de valores de los criterios.

### **Proceso según el manual**

El manual de MCDA aboga por la involucración de las partes interesadas en los resultados de la decisión. A esta gente se les denomina “personas claves”, pero también se reconoce que hay otras personas que puedan estar afectadas por la decisión, conocidas con “*stakeholders*”, y se puede considerar involucrar a éstas más adelante en el proceso.

1. **Objetivos:** en el primer lugar se tiene que fijar los objetivos del proceso de modelaje y así determinar quiénes tendrían que estar involucrados en las reuniones para crear el modelo. Los valores de las personas interesadas deberían estar representados en el eventual grupo de trabajo.
2. **Crear el foro de discusión:** este foro será el grupo de trabajo que debería organizarse como “talleres facilitados”, lo cual quiere decir que una persona independiente y ajena al impacto de la decisión guía el grupo de trabajo para obtener una opinión consensuada sobre cómo formular el modelo. Asimismo, el coordinador, o bien “facilitador”, es alguien que deber ser experimentado en los modelos MCDA. El grupo de trabajo entonces seguirá un proceso estructurado y se dispondrá de programas informáticos para poder visualizar el desarrollo del modelo instantáneamente.

El proceso debería ayudar a enfocar el problema al aumentar el conocimiento de la situación, mejorar la comunicación, sobre todo la comunicación interna de una organización, y si es necesario ayudar con la asignación de recursos. También, el proceso puede apuntar si la aplicación de los MCDA es el marco correcto para los objetivos.

3. **Identificar las opciones:** estas son las soluciones al problema. En el caso de la aplicación de la evaluación beneficio-riesgo, las opciones serán las opciones terapéuticas. Cabe recordar que las opciones pueden incluir múltiples tratamientos y no sólo el fármaco bajo estudio y un comparador, sino que puede haber muchas opciones incluyendo las terapias combinadas, placebo (o bien dejar los pacientes sin tratamiento) y los tratamientos no farmacológicos.

4. Identificar los “criterios”: os criterios son, en términos de evaluación beneficio-riesgo, los efectos. Son las puntas de las ramas del árbol de decisiones usado por el MCDA. Es importante que los criterios sean cuantificables. Entonces, se organizan los criterios según los objetivos. Los objetivos son grupos de ramas y puede haber varios niveles de objetivos. En la evaluación beneficio-riesgo de medicamentos, un objetivo es el riesgo beneficio global, lo que sería el objetivo de orden más alto, el segundo nivel incluiría dos objetivos: los beneficios y los riesgos. En el MCDA puede haber mucha discusión tanto de los criterios como la organización en objetivos, un buen ejemplo está descrito en el manual donde el grupo de trabajo llegó a plasmar un total de 30 criterios sobre seis objetivos principales, aunque existen bastante más ramas (Department of Communities and Local Government, 2009).
5. La matriz de actuación (traducción del “Performance matrix”): esta matriz representa las opciones (filas) y los criterios (columnas). En cada celdilla se pondrán los valores asociados con la opción (entiéndase el fármaco) y el criterio. Por lo tanto, en este paso los participantes tendrían que acordar los valores. Algunos valores son fáciles de aplicar, como el precio, pero otros pueden representar conceptos cualitativos (p.ej., el dolor) y por tanto más difícil de asignar valor. De todas formas, ya que ésta representa la primera versión del modelo, no hay que preocuparse en estos momentos que los valores sean correctos del todo. Es más importante seguir para construir un modelo y luego refinar tanto la estructura (composición de criterios) como los valores para cada criterio/opción.
6. Ajustar las escalas de los criterios para crear escalas de preferencia: para cada criterio se tiene que ajustar la escala para que los valores vayan de 0 a 100. El valor de 100 representa lo más preferible para este criterio (p.ej., total ausencia de efectos secundarios) mientras que 0 representa lo mínimo aceptable para este criterio (p.ej., la incidencia máxima aceptable para un efecto adverso). En principio, si al obtener datos nuevos se halla un valor peor que el valor representado por el 0 entonces se descartaría esta opción al no ser aceptable en este criterio, aunque sea totalmente aceptable para los otros criterios. El valor de 100 sería el máximo (mejor) que se crea factible. Es posible que la asociación entre la escala de preferencia (0 a 100) con el valor original no sea una relación lineal.
7. Ajustar/ponderar los criterios: esto es la asignación de los pesos de preferencia para cada criterio. Aquí se introduce el concepto de los pesos de “swing” lo cual corresponde a la importancia relativa que tendría un cambio de 0 a 100 (o al revés) de un criterio comparado con el mismo cambio sobre otro criterio. Es importante entender que el peso representa no sólo la

importancia sino la variabilidad de valores (escala original) entre las opciones. Si, por ejemplo, la decisión se trata de la compra de un coche, mientras que el precio puede parecer importante, si entre los coches incluidos en la lista de opciones posibles la diferencia en precio es solo de unos 200€ entonces el peso que tiene el criterio de precio sería muy bajo. Si el rango fuera de unos 10.000€ entonces el peso del criterio “precio” sería alto. El peso que se le asigna a cada criterio sería relativo a los de los otros criterios. La diferencia entre pesos por tanto no representa, por lo menos no de manera directa, la importancia del criterio. El objetivo de los pesos “swing”, combinado con la escala de preferencia del paso anterior, es igualar las unidades de cada criterio haciendo que así sean comparables. Por ejemplo, y siguiendo la decisión de compra de un coche, el criterio de la seguridad del coche es claramente más importante que el precio de mantenimiento del coche. Pero es posible que el peso “swing” para seguridad sea menor que el peso de mantenimiento si apenas hay variabilidad en la seguridad de los coches. En resumen, los pesos representan la importancia del criterio en la toma de decisiones, no es la importancia en sí del criterio sino cómo puede afectar la decisión. De hecho, si no hay evidencia de variabilidad de los valores de un criterio entre las opciones se puede excluir el criterio, aunque sea considerado muy importante.

Esta distinción, la diferencia entre peso de “swing” y la ponderación asignada a un criterio, no ha quedado clara en las explicaciones o ejemplos proporcionados por la EMA (European Medicines Agency, 2010).

La asignación de los pesos de “swing” puede hacerse al pedir al grupo de trabajo que identifique el criterio con más relevancia para la decisión (teniendo en cuenta la escala/rango de valores y la importancia del criterio). A este criterio se le asigna un valor de 100. Entonces, los miembros del grupo asignan pesos relativos de los otros criterios. El “facilitador” entonces resume gráficamente (distribución) las opiniones de los miembros del taller para así discutir cómo asignar un valor. La decisión final debería recaer en alguien cercano a la toma de decisiones. Se pueden aprovechar la distribución de pesos relativos para guiar posibles análisis de sensibilidad. Si no hay manera de consensuar un conjunto de pesos entonces es posible proceder con dos o más conjuntos de pesos para evaluar el impacto que tendrían cada conjunto sobre la decisión final. Este paso destaca la dificultad de: 1) asignar los pesos y 2) justificar quién tendría que ser la persona que fije los pesos.

8. Calcular las puntuaciones ponderadas: estas son sencillamente unas medias ponderadas usando los pesos de “swing” multiplicado por cada valor asociado con la opción.

9. Comprobar la independencia mutua de los criterios: los modelos tienen la suposición que el valor de preferencia en un criterio no afecte el valor de preferencia de otro criterio.

La aplicación habitual del MCDA resalta la importancia de hallar un consenso entre las personas implicadas y cómo llegar a este consenso. En la versión descrita por la EMA no se menciona la “Performance matrix” pero tal vez la diferencia más notable es el hecho que en el MCDA habitual se ajusta la escala de los valores de preferencia a un rango potencial de valores. Por lo tanto, los valores de preferencia de los acontecimientos adversos toman la tasa del acontecimiento (incidencia) y van de 0 a 100; la interpretación es que incluimos en el rango probable de tasas el 0% y 100% pero estos valores no son verosímiles. Por ejemplo, en el caso de Rimonabant (apéndice 1), el acontecimiento adverso de “ansiedad” tiene una tasa de 5.6%. Igual el rango de extremos que se podría esperar sería entre el 1% y el 15%, pero es seguro que el rango no sería del 0% al 100%. Esto tiene implicaciones sobre los pesos swing – que tampoco se consideran en la versión sencilla descrita por la EMA – y por tanto la sensibilidad ante cambios en las tasas.

#### **1.4.6 ¿Merece la pena plantear otra aproximación si la EMA ya ha optado por el uso de los MCDA?**

En esta introducción se han repasado varias aproximaciones metodológicas a la cuantificación de los riesgos y los beneficios y, por ende, el balance entre éstos. También se ha citado la necesidad de cuantificar el balance, según han expresado las autoridades sanitarias. No obstante, todavía no existe un método que pueda aplicarse a todas las situaciones definidas por el tipo de riesgos, tipo de beneficios, las poblaciones a tratar y el área terapéutica. También existe una gama de opciones desde los modelos más sencillos hasta los más complicados.

La opción mejor considerada por la EMA es el MCDA. No obstante, parece haber importantes diferencias entre su aplicación a la toma de decisiones con criterios múltiples, como la de decidir el sitio idóneo para una central nuclear, a su aplicación a la cuantificación de beneficios y riesgos. Según el ejemplo presentado por la EMA, la versión de MCDA es una versión más sencilla que la versión descrita para guiar la toma de decisiones. No parece ser mucho más que una suma ponderada tras desglosar los componentes de los riesgos y los beneficios. Además, la validez del balance cuantificado de MCDA es totalmente dependiente de la validez de las ponderaciones y de las curvas de preferencias, que son parámetros subjetivos.

Por lo tanto, sí que merece la pena plantear otra aproximación metodológica por el hecho de que existe la necesidad de cuantificar el balance beneficio-riesgo y de que todavía no existe un método totalmente adecuado. Por otra parte, tal vez lo mejor es que hay una gama de opciones metodológicas que puedan usarse dependiendo de las necesidades y el tipo de relación de beneficios y riesgos que exista.

# JUSTIFICACION

## 2 JUSTIFICACION

El objetivo general de la tesis es crear y validar la aplicación de métodos de simulación en el área de la cuantificación de riesgos y beneficios de medicamentos. Esta metodología proporcionará una herramienta útil para los responsables de la toma de decisiones en este ámbito. Como ya se ha descrito, esta aproximación podrá, y deberá, considerar varios acontecimientos simultáneamente, incluyendo la mortalidad, y debería poder tener en cuenta el papel de la incertidumbre de los estimadores de riesgo y de beneficio dentro de la población diana. Asimismo, se pretende demostrar que estos métodos también pueden aplicarse a la estimación del impacto de las decisiones de reducción de riesgos sobre poblaciones de pacientes.

### 2.1 Justificación del uso de métodos de simulación

Estos métodos basados en la simulación tienen la ventaja de poder tener en cuenta el tiempo de seguimiento y no dependen del uso de utilidades u otras ponderaciones, como ocurre con otros métodos, en particular con los MCDA.

La Agencia Europea de Medicamentos propone el uso de los modelos de MCDA para cuantificar el balance de riesgos y beneficios. No obstante, esta decisión no excluye el esfuerzo para desarrollar y validar otras aproximaciones que pueden ser más apropiadas para algunas circunstancias. Lo importante es que exista una gama de opciones.

Dada la complejidad de los modelos de simulación puede que haya que invertir mucho tiempo para crear un modelo para cada evaluación mientras que los MCDA son fáciles de realizar. No obstante, los MCDA también requieren parámetros como las frecuencias con las que ocurriría cada acontecimiento y, por tanto, se tienen que disponer de datos fiables de éstas. Por lo tanto, los MCDA son rápidos de ejecutar si se disponen de datos fiables y listos para usarse, pero puede que los investigadores que los apliquen tengan que invertir tiempo para usar incidencias apropiadas y no sólo aplicar lo que se ha observado en un ensayo clínico.

La otra justificación del desarrollo de métodos a través de la micro-simulación de pacientes es que pueden aplicarse directamente a la predicción del impacto de decisiones para la reducción de riesgos (véase sección 4.8).

## **2.2 Alcance de la aplicación de métodos y terminología**

En esta sección se describen las áreas de aplicación de los métodos. Asimismo, se requiere definir una serie de conceptos y términos. Puesto que existen dos aplicaciones distintas de la aproximación que se detallarán en la sección de métodos [beneficio-riesgo y la predicción del impacto de minimización de riesgo (contraindicación)] tanto el alcance de aplicación como la terminología serán diferentes.

### **2.2.1 Definición y clasificaciones de la relación beneficio-riesgo**

En términos generales, la relación beneficio-riesgo es el balance entre los beneficios y los riesgos de una terapia respecto a otras opciones terapéuticas parecidas, incluyendo la opción de ningún tratamiento. Este concepto se ha utilizado en varios campos en los cuales se evalúa el riesgo (Spounge, 1999).

Para este trabajo se utilizan los conceptos de riesgo y daño. El daño es la manifestación del riesgo, mientras que el riesgo es la probabilidad de que ocurra un efecto nocivo de un fármaco. No obstante, se puede entender estos dos conceptos como iguales para el estudio de riesgos y beneficios. Asimismo, el beneficio se puede considerar equivalente a la efectividad del fármaco.

Hay varios escenarios del balance de beneficios y riesgos, los cuales dependen de los tipos de riesgo y de los beneficios de interés y a su vez del tipo de fármaco. Por ejemplo, los bisfosfonatos tienen como beneficio la reducción de fracturas, pero pueden dañar el esófago y causar úlceras (MHRA, 2014). En este ejemplo tanto el beneficio como los riesgos pueden ser contados (número de acontecimientos), mientras que en el caso de los AINE se puede contar el riesgo (número de personas con sangrado gastrointestinal y efectos cardiovasculares), pero el beneficio es cualitativo (mejora de dolor y aumento de movilidad). Los modelos de simulación que se describirán más adelante se aplican mejor cuando los efectos (positivos o negativos) pueden contarse. Teniendo en cuenta estas diferencias pueden describirse cuatro escenarios para la evaluación de riesgos y beneficios:

1) **Riesgo:** acontecimientos adversos graves; **Beneficio:** reducción de un acontecimiento grave

En estos casos tanto el beneficio como los riesgos asociados con las terapias deben considerarse simultáneamente; pongamos como ejemplo el caso de las “glitazonas” que se han asociado con un aumento de riesgo cardiovascular mientras que uno de los objetivos de estos fármacos, a través del control del HbA1c, es precisamente la reducción del riesgo cardiovascular (Nissen & Wolski, 2007 ). Por tanto, un estudio con estos fármacos el beneficio afecta al mismo acontecimiento médico que el riesgo.

La muerte puede ocurrir como resultado directo del efecto nocivo del fármaco, bien por la letalidad debida a un acontecimiento adverso del fármaco, o bien por tener un estado de salud empeorado tras un efecto adverso, aunque el fármaco haya sido discontinuado tiempo atrás (en el momento del efecto adverso). El modelo debería por lo tanto tener en cuenta estos acontecimientos como la muerte, que puede deberse directamente o indirectamente al fármaco (véase sección 4.3.7). Si la mortalidad está afectada por el efecto beneficioso del fármaco, por ejemplo, reducción de mortalidad por causas cardiovasculares, entonces se tiene que realizar un modelo que tenga en cuenta tanto los efectos nocivos como los efectos positivos ya que ambos afecten al mismo acontecimiento.

2) **Riesgo:** acontecimientos adversos graves; **Beneficio:** mejora de la calidad de vida

Un ejemplo de este tipo pueden ser los AINES y los “coxibes”, en el caso del tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la artritis reumatoide. Estos fármacos tienen un riesgo cardiovascular y un riesgo de sangrado gastrointestinal (Varas-Lorenzo, et al., 2007). A su vez, estos acontecimientos pueden poner en peligro la vida del paciente y por tanto la letalidad del acontecimiento debido al fármaco tiene que ser incorporada al modelo.

La parte positiva del balance, el beneficio, no afecta la mortalidad o supervivencia de los pacientes. Para poder usar los métodos de simulación se tendría que crear un acontecimiento basado en el cambio de la calidad de vida, como una dicotomía basada en el porcentaje de mejora del dolor. Sin embargo, y en relación de lo expuesto en sección 1.4.4, queda fuera del alcance de este proyecto comparar la mejora de calidad de vida con un acontecimiento como un infarto, pero se podrían

aplicar las ponderaciones denominadas como “utilidades” después de inferir el número de resultados, positivos y negativos, a cada acontecimiento.

En este escenario sería justificable comparar las opciones terapéuticas sólo en términos de riesgos, o daño, que conlleva cada opción sobre todo si la evidencia indica que no hay diferencias en la efectividad de los fármacos o bien si la preocupación principal es por la seguridad farmacológica. Este tipo de aplicación de los métodos se conoce aquí como modelos de “daños comparativos”.

3) **Riesgo:** acontecimientos adversos leves; **Beneficio:** reducción de un acontecimiento grave

Es poco probable que sea necesario aplicar métodos como los modelos de cuantificación de beneficios y riesgos si no existen efectos adversos graves asociados a las opciones terapéuticas. La evidencia principal se basaría en la eficacia determinada por los ensayos clínicos. No obstante, sigue habiendo debate sobre la traducción de la eficacia a la efectividad.

A pesar de que este escenario pueda existir, la mayoría de los fármacos tienen efectos adversos graves cuando se trata de grandes poblaciones expuestas a fármacos supuestamente seguros.

4) **Riesgo:** acontecimientos adversos leves; **Beneficio:** mejora de calidad de vida

Por los motivos explicados en el anterior escenario, es poco probable que estos métodos sean necesarios para fármacos cuyos efectos, positivos y negativos, no son graves.

## 2.3 Alcance de la aplicación de los modelos de simulación para la cuantificación de la relación beneficio-riesgo

Pueden definirse cuatro áreas de aplicación de los métodos que se describen en este trabajo:

### 1. *La cuantificación de balance beneficio-riesgo*

Esta aplicación usará los modelos para evaluar tanto el daño como el beneficio que puede asociarse con una o varias opciones terapéuticas. A su vez, tendríamos los cuatro escenarios que vienen definidos por la acción del fármaco descritos en la sección anterior. Estos modelos representan el uso más completo de los métodos que se detallarán en esta tesis. La complicación se halla en poder definir el beneficio como un “acontecimiento” en lugar de un cambio cualitativo.

### 2. *Impacto de las estrategias de minimización de riesgo*

Los métodos pueden aplicarse directamente a la predicción del impacto neto sobre la población de pacientes de las decisiones tomadas para reducir el riesgo asociado con la exposición al medicamento. Por ejemplo, tras la retirada de rofecoxib se llegó a considerar imponer una contraindicación a todos los otros fármacos de esta clase, los coxibes (inhibidores selectivos de la COX-2). Sin embargo, tal decisión de contraindicar el uso de los coxibes en pacientes con historia cardiovascular tendría el efecto de aumentar el uso de los AINE tradicionales. Debido a que la evidencia del aumento de riesgo cardiovascular asociado con los coxibes como celecoxib era débil mientras que la reducción de riesgo de sangrado gastrointestinal era clara, es posible que el impacto neto de tal decisión sería de un aumento de sangrado en la población de pacientes y, por lo tanto, un aumento del número de muertes entre pacientes con artritis reumatoide. Esto es sólo una hipótesis para ilustrar el concepto de que una decisión orientada a reducir riesgo podría resultar en un aumento de efectos graves como la muerte. Por lo tanto, podría ser muy útil analizar las

consecuencias de las decisiones en términos de números de pacientes y número de acontecimientos.

### *3. Cuantificación de la comparación de daños*

Se trata de la comparación de los riesgos asociados con varias opciones terapéuticas, sin tener en cuenta el beneficio. Estas situaciones ocurren cuando el beneficio es de menor importancia, o bien se supone que las diferentes opciones terapéuticas presentan un beneficio equivalente, y la preocupación principal se centra en la seguridad farmacológica. Esta aproximación ayuda a simplificar el proceso ya que no se requiere la estimación del efecto beneficioso. El tratamiento del glaucoma se presentará como ejemplo de un modelo de daño comparativo.

Otro ejemplo de este tipo es el de las opciones terapéuticas de pacientes con artritis reumatoide: el daño se expresa en términos de acontecimientos cardiovasculares, sangrado gastrointestinal, y mortalidad por todas causas y se realizan simulaciones para varias opciones terapéuticas. Este ejemplo se presentará en la sección 5.4 en que se estima el efecto neto de la seguridad farmacológica de cada fármaco comparado con la terapia habitual en la población de pacientes.

### *4. Cuantificación de la frecuencia de acontecimientos esperables*

La cuantificación del número de acontecimientos que se esperaría en un grupo de pacientes expuestos, debido únicamente a su edad y otros factores que definen el perfil de riesgo, es un paso fundamental para la farmacoepidemiología aplicada a la seguridad de medicamento. La razón de incidencias estandarizadas (en inglés: “SIR” *Standardised Incidence Ratio*) es un ejemplo sencillo de esta necesidad (Last, 2001); el número de acontecimientos observado en un grupo de pacientes se divide por el número de acontecimientos que se esperaría sólo por la distribución de edad y sexo en ese grupo de pacientes. También puede tener en cuenta la duración del seguimiento para los pacientes.

El paso de estimar el número de acontecimientos esperable en los grupos de pacientes requiere que los datos estén lo suficientemente desglosados. Específicamente, se tendrían que estimar los riesgos según los distintos niveles de los factores de riesgo que podrían considerarse como determinantes de los acontecimientos; por ejemplo, es posible que las tasas desglosadas sólo por grupos de edad (quinquenal) y sexo no dieran estimaciones con suficiente precisión como para ser útiles en los

modelos. Por tanto, se propone que para estos métodos se usen las grandes bases de datos clínicas que permitan proporcionar las tasas de incidencia con el nivel de desagregación suficiente. Las revisiones sistemáticas de literatura también podrían proporcionar los datos para estimar el número de acontecimientos esperable, pero con frecuencia no suelen presentarse en las tablas con los desgloses necesarios para el modelo. Por ejemplo, la incidencia de la insuficiencia cardiaca puede ser reportada según edad y sexo, pero no según la historia de hipertensión; un análisis rápido de una base de datos (tipo CPRD o THIN en el Reino Unido o BIFAP en España) puede proporcionar las incidencias estratificadas según las necesidades del modelo. Otra ventaja de crear las tasas directamente desde bases de datos en lugar de obtenerlas de estudios publicados es que se pueden cruzar las tasas para un factor de riesgo con las tasas de niveles de los otros y así examinar la dependencia entre los factores de riesgo. Así se podría estimar la covarianza entre los factores de riesgo, lo cual podría ser importante a tener en cuenta a la hora de estimar los riesgos de cada miembro de la cohorte de pacientes.

El uso de base de datos para proporcionar los parámetros para los modelos se describirá en la sección 4.6.

Las decisiones sobre la autorización de un medicamento se basan en las pruebas que se aporten sobre la calidad, seguridad y eficacia (CHMP, 2005). Por lo tanto, las cuestiones económicas no están dentro del alcance de este proyecto. Sin embargo, si los economistas de la salud dispusiesen de estimaciones de costes fiables sería posible aplicar estos costes a los estados de salud determinados por los modelos de simulación.

## **2.4 La conexión entre los modelos de cuantificación de la relación beneficio-riesgo y la predicción del impacto de medidas de minimización de riesgo**

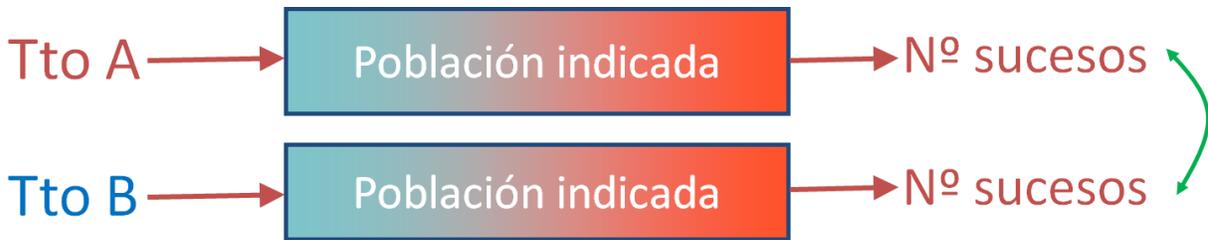
La conexión de los dos usos principales de los métodos se explica en la Figura 2.1. Los dos usos de la simulación generan el número esperado de acontecimientos de interés. En el caso de la evaluación de riesgos y beneficios (o de daño comparativo que como hemos dicho, sería una forma simplificada) se estima el número de acontecimientos con el tratamiento A y se compara con el número de acontecimientos que ocurre con la exposición al tratamiento B; supongamos que el tratamiento A es el

tratamiento de interés mientras que tratamiento B es la opción terapéutica habitual, o bien la de no administrar ningún tratamiento. Lo importante es que esta aproximación precisa realizar una comparación cuantitativa entre dos opciones terapéuticas sobre la misma población indicada.

En el gráfico, el gradiente de color de azul a rojo representa que la población diana se compone de pacientes de características diferentes. La población diana es la misma tanto para el tratamiento A como para el tratamiento B. Por tanto, la diferencia en el número de acontecimientos entre el tratamiento A y el tratamiento B sólo se deberá a la exposición a cada tratamiento. De este modo se cumple el precepto básico de los experimentos: sólo se cambia una variable para poder estar seguro que el resultado se debe a dicha variable.

Para la estimación del impacto de la contraindicación se le da el tratamiento A (el de interés) a toda la población indicada tal como se haría en el modelo de evaluación de la relación beneficio-riesgo. Sin embargo, el próximo paso es identificar el segmento de la población de pacientes en el que sería contraindicaría esta opción; gráficamente esta porción de la población es la parte representada por el color más rojo del gradiente de colores. Entonces, se simula la administración del tratamiento "A" a la población indicada excluyendo los pacientes en los que estaría contraindicado el fármaco (parte roja). Se hace otra simulación en que se les administra a los pacientes en los que esté contraindicado el tratamiento A la opción terapéutica supuestamente más segura para ellos (tratamiento "B"). Una vez que se hayan completado las dos simulaciones (la de la población diana expuesta al tratamiento "A" y la de la población en la que esté contraindicado el tratamiento "A" y está expuesta al tratamiento "B") se suman los dos resultados (números de acontecimientos) para así obtener el número total de acontecimientos que se esperaría si se hubiera impuesto una contraindicación. La comparación entre dar el tratamiento "A" a todos los pacientes y la de dar tratamiento "A" a los que no tienen la contraindicación y el tratamiento "B" a aquellos en los que esté contraindicado el tratamiento "A", nos proporcionaría el efecto neto de la contraindicación.

## Comparación de riesgos y beneficios



## El impacto de una contraindicación



1

**Figura 2.1. La conexión entre la cuantificación de la relación beneficio-riesgo y el impacto de una contraindicación**

La descripción del uso de los métodos para modelar el impacto de la contraindicación ha obviado un importante aspecto de las medidas de minimización de riesgos. Aquí se ha supuesto que todas las personas con contraindicación para el tratamiento A recibirán la alternativa y no sería expuesto jamás a dicho tratamiento. Esta suposición no es realista ya que el cumplimiento de la contraindicación puede ser variable. No obstante, estos métodos también permitirían modelar la adherencia a la contraindicación al poder aplicar la variabilidad en el uso de las opciones terapéuticas de manera parecida a los análisis de sensibilidad. La similitud entre estos dos usos de los métodos subraya la utilidad de la aproximación ya que puede usarse para contestar a preguntas diferentes sobre la actuación de los medicamentos.

## 2.5 El límite del alcance del proyecto y las limitaciones metodológicas

Es importante destacar la limitación de los métodos de este proyecto en términos de tener que utilizar acontecimientos en lugar de variables continuas de respuesta terapéutica como la severidad de las lesiones psoriásicas o el aumento de movilidad asociada con los AINE. Los métodos tampoco están diseñados para poner todos los acontecimientos en la misma escala.

Con respecto a la primera limitación es importante que esta clase de modelo quede desarrollada a pesar de que no sea la aproximación óptima en todos los escenarios de comparación de riesgos y beneficios. Lo esencial es que las autoridades tengan a su disposición una gama de opciones metodológicas y, por tanto, la aproximación desarrollada dentro de este trabajo quede como una opción. Asimismo, la limitación sobre el uso de acontecimientos, en lugar de variables continuas, sobre todo cuando se quieren estimar los beneficios, no excluye de antemano el desarrollo de estos métodos ya que ninguna metodología sería perfecta y al tener una metodología basada en la simulación de acontecimientos puede verse como un paso hacia otras aproximaciones más completas. Por lo tanto, desarrollar los métodos por simulación proporcionaría una opción metodológica útil además de ser parte de la evolución de métodos para cuantificar la relación beneficio-riesgos.

La segunda limitación hace referencia al hecho de que para poder evaluar la relación beneficio-riesgo se precisa la aplicación de una escala que permita realmente juzgar que los beneficios están por encima de los daños asociados con la terapia. Si bien esto no se contempla dentro del alcance de este proyecto sería posible aplicar las ponderaciones o utilidades a cada acontecimiento para así estimar el balance sobre una única escala. Esto puede hacerse después de generar los números de cada acontecimiento con cada opción terapéutica. A diferencia de los métodos como MCDA o el cociente NNH/NNT ajustado por utilidades, los métodos de simulación no precisan las utilidades antes de ejecutarse. Tales métodos que precisan las utilidades para funcionar están condenados a fracasar si las utilidades son poco fiables.

Otra limitación de la aproximación por modelos de simulación se halla en el hecho de que es imposible modelar la realidad totalmente ya que es demasiado compleja. Sin embargo, quedará claro hasta dónde los modelos hayan podido modelar la historia natural de la enfermedad y así dar lugar a un desarrollo posterior como por ejemplo incluir el envejecimiento de las poblaciones de pacientes y cómo esto

impactaría en la frecuencia de los acontecimientos de interés. Al final de este trabajo se describirá cuáles son los puntos a desarrollar para que los métodos se adapten cada vez más a situaciones reales.

Por último, una crítica, totalmente comprensible, que reciben los modelos de simulación es que, si bien los parámetros y los resultados se entienden sin dificultad, lo que ocurre dentro de los modelos es una especie de “caja negra” dentro de la cual no se ven con claridad los procesos. Es evidente que los métodos suelen ser complejos y requieren muchas suposiciones para generar los acontecimientos. Por tanto, este proceso necesita de una validación para que pueda ser aceptado por las personas que tienen que tomar las decisiones y, por tanto, han de fiarse de los resultados. Además, sería importante que cualquier usuario de los modelos pueda entenderlos para facilitar unas interpretaciones correctas de los resultados. Proporcionar transparencia y buscar una validación y aceptación en la comunidad científica que se dedica a la farmacoepidemiología son objetivos del presente trabajo.

# OBJECTIVOS

## 3 OBJETIVOS

Cualquier desarrollo en el ámbito beneficio-riesgo cuantitativo ha de tener su uso práctico y quiénes querrían usar los resultados. No existe ningún modelo que pueda usarse en todos los escenarios de beneficios y riesgos por tanto sería de utilidad desarrollar un método novedoso pero restringido a la comparación de acontecimientos. Los objetivos y alcance de esta tesis se basan en lo expresado por el grupo de trabajo de la Agencia Europea de los Medicamentos:

*“... adaptar o desarrollar herramientas y procesos que puedan usarse para conceptualizar y clarificar los balances entre riesgos y beneficios y así proporcionar un soporte para: la toma de decisiones regulatoria; formar a los evaluadores; y para la comunicación de decisiones asociadas a los riesgos y beneficios para los grupos de interés”.* (The European Medicines Agency, 2009)

### 3.1 Objetivo principal

Desarrollar y aplicar una metodología para cuantificar el balance beneficio-riesgos en base al número esperado de acontecimientos

*Esta aproximación no dependerá de evaluaciones subjetivas (ponderaciones/utilidades) aunque debería ser posible aplicar tales escalas si es preciso comparar entre acontecimientos de índole variada*

### 3.2 Objetivos secundarios

- Crear un marco metodológico que incorpore evidencia procedente de varias fuentes y que pueda ser actualizado si aparece nueva evidencia
- Evaluar el papel y utilidad de usar bases de datos sanitarias informatizadas en la evaluación beneficio-riesgo

- Identificar las fuentes de incertidumbre en la evidencia requerida
- Incorporar todos los niveles de incertidumbre en los modelos para que las estimaciones finales también expresen y cuantifiquen la incertidumbre
- Crear un formato de comunicación intuitiva y gráfica que ayude la toma de decisiones que incorpore la incertidumbre de la evidencia
  - *Raramente la toma de decisiones se basa en certezas por tanto cuando las decisiones tienen un impacto sobre la salud en grandes poblaciones se tiene que cuantificar la incertidumbre*
- Demostrar el uso de los mismos métodos para predecir el impacto neto de las intervenciones de minimización de riesgo, en particular el impacto de la inclusión de una contraindicación en la ficha técnica

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Definición de la aproximación general del modelo

Se adopta la siguiente aproximación al tener en cuenta la necesidad de modelar escenarios de opciones terapéuticas en términos del número de acontecimientos que tienen lugar en relación a la exposición a los fármacos.

La aproximación es un proceso que genera los acontecimientos principales, beneficiosos y/o dañinos, y mortalidad para poblaciones de pacientes. A su vez los modelos pueden ser usados para contestar a preguntas hipotéticas del tipo “¿qué ocurriría si...?”; preguntas que podrían no ser éticas si se tratase de poblaciones reales y no de simulaciones. Por tanto, este tipo de aproximación puede hallarse dentro de los denominados experimentos “*in silico*” (World Wide Words, s.f.). Por ejemplo, se podría cuantificar el efecto neto de exponer un grupo de pacientes a un tratamiento contraindicado. Otra pregunta hipotética que podrían evaluarse sería la siguiente: “si un fármaco aumentase el riesgo de infarto un 50% pero también redujese el riesgo de ceguera en un 25% y fuese un 10% más seguro que un comparador respecto a fallo renal, ¿cuál sería la diferencia en términos de seguridad farmacológica de las opciones terapéuticas, teniendo en cuenta que tanto el fallo renal y el infarto pueden llevar a la muerte?” O sea, se podrán aplicar escenarios en los cuales se tiene una estimación del probable aumento de riesgo (riesgo relativo) asociado con la exposición según la evidencia publicada, o bien se podrían investigar escenarios hipotéticos que permitiría traducir supuestos riesgos relativos a números de acontecimientos en poblaciones de pacientes. Es importante destacar que para la anterior aplicación (uso de estimadores derivados de la evidencia publicada) sería necesario tener en cuenta que los estimadores tienen su propio nivel de incerteza, lo cual se suele representar por los intervalos de confianza, el error estándar o la varianza. Esta incertidumbre tiene que incluirse en los modelos para que quede incluida dentro del rango del número de acontecimientos que se podría esperar en las poblaciones expuestas.

El siguiente algoritmo describe los pasos a seguir para evaluar el efecto de fármacos en términos de sus beneficios y riesgos tras decidir de qué tipo de aplicación (sección 2.3) y de qué escenario de beneficio-riesgo (sección 2.2.1) tratan los modelos:

1. Definir los acontecimientos de interés para la terapia bajo estudio
  - a. Si se incluye el beneficio terapéutico se tendría que decidir cómo representar esto como un acontecimiento
  - b. Definir los factores determinantes de los acontecimientos de interés (factores de riesgo)
2. Definir las opciones terapéuticas de comparación; probablemente otros fármacos de la misma clase o la opción de no tratamiento
3. Definir las características de la población diana de pacientes en términos de los determinantes de los acontecimientos (identificados en el paso 1.b); la población diana será definida por una base de datos o por encuestas de salud y por tanto representa una población real de pacientes en la que estaría indicado el fármaco en estudio
4. Estimar las incidencias de cada acontecimiento según las estratificaciones de los determinantes (factores de riesgo) de cada acontecimiento tal y como se han definido en el paso 1.b. Expresar estas incidencias como probabilidades anuales.
  - a. Estas incidencias provienen de poblaciones que no tienen la enfermedad (población general) por lo tanto se tiene que justificar la suposición que la enfermedad no afecte los acontecimientos de interés directamente.
5. Estimar la tasa de mortalidad según estratos de edad y sexo. Expresar las tasas de mortalidad como probabilidades de muerte durante un año.
  - a. Obtener la probabilidad de muerte asociada con cada acontecimiento, lo que se conoce como letalidad (la letalidad se suele definir como la proporción de pacientes que fallecen en relación con el acontecimiento tras un plazo corto después de padecerlo)
  - b. Restar las tasas de letalidad de cada acontecimiento de la mortalidad general para no sobreestimar las muertes en la población de pacientes
  - c. Se pueden usar las tasas de mortalidad de las estadísticas nacionales (registros de defunciones) si la enfermedad que se trata con el fármaco en estudio no está relacionada con la muerte directamente (por ejemplo, glaucoma). Si la enfermedad está relacionada con tasas elevadas de mortalidad debida a la misma enfermedad (por ejemplo, diabetes) se tendría que obtener las tasas de mortalidad a partir de cohortes apropiadas.

6. Asignar a cada paciente de la población diana el riesgo de cada acontecimiento, incluyendo la muerte. Se le asigna de acuerdo con las características (determinantes de cada acontecimiento) de cada paciente.
7. Estimar los riesgos relativos de los acontecimientos asociados a la exposición del fármaco según la evidencia publicada.
  - a. Adicionalmente, se pueden utilizar riesgos relativos hipotéticos o bien usando unos rangos de riesgos relativos para examinar la sensibilidad de los resultados
8. *La cohorte de pacientes no expuestos*: se aplica una micro-simulación<sup>2</sup> a la población diana de pacientes sin aplicar los riesgos relativos asociados con la exposición al fármaco. Los parámetros son las probabilidades aplicadas a cada paciente (paso 6). Se simula una duración de seguimiento predeterminada. La simulación debería:
  - a. Tener en cuenta los acontecimientos competitivos<sup>3</sup> y la muerte
  - b. Incluir la incerteza en los parámetros; puede incluirse al dejar que los parámetros varíen en cada ejecución de la simulación
  - c. Repetirse lo suficiente para poder estimar la variabilidad estocástica (cada ejecución de la simulación dará resultados un poco diferentes debidos al uso de números aleatorios en los procesos de generación de los acontecimientos)
9. *La cohorte expuesta*: se vuelve a aplicar la misma micro-simulación descrita en el paso 8. Sin embargo, a esta cohorte se le aplican los riesgos relativos (para cada acontecimiento, descritos en el paso 7) asociados a la exposición al fármaco en estudio. Esta simulación se tiene que repetir lo suficiente para estimar la variabilidad estocástica.
  - a. Para modelar el impacto de contraindicación es preciso poder identificar los segmentos de la población de pacientes que serían contraindicados (por sus características/perfil de riesgo) y asignarles otra opción terapéutica. El proceso de modelar el impacto de contraindicación será descrito en detalle en la sección sobre la cuantificación de las medidas de minimización de riesgo (sección 5.3)
10. Resumir los resultados de los escenarios de exposición y realizar comparaciones:
  - a. Comparar con la cohorte no expuesta para así obtener el efecto neto de la exposición; esto solo requiere restar los resultados, aunque se tiene que tener en cuenta la

---

<sup>2</sup> *Micro-simulación es cuando el trayecto de cada paciente en la cohorte está simulado*

<sup>3</sup> *Si ocurre un acontecimiento es posible que otro acontecimiento no ocurra, o bien que el riesgo de otros acontecimientos diferentes cambie. El caso más claro es la muerte ya que otros acontecimientos no pueden ocurrir tras la muerte*

variabilidad de los resultados tanto de la(s) cohorte(s) expuesta(s) como la variabilidad de la cohorte no expuesta

- b. Comparar entre las opciones terapéuticas (identificadas en el paso 2) para estimar el impacto neto de la exposición al fármaco de interés en comparación con las otras opciones terapéuticas

Los 10 pasos se resumen en la Figura 4.1.

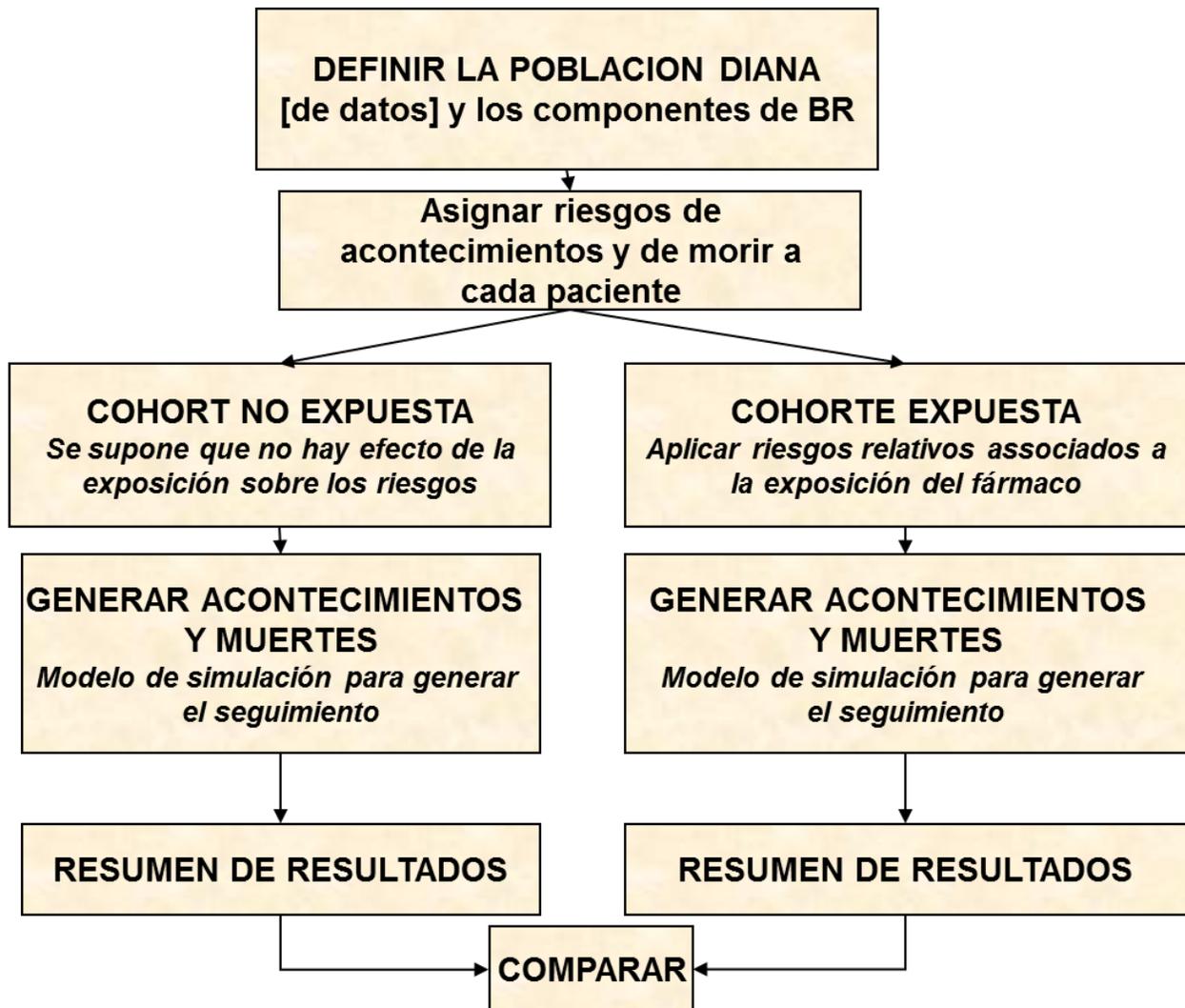


Figura 4.1. Descripción gráfica esquemática de la aproximación general para la simulación de riesgos y beneficios de fármacos

Para describir el proceso se presenta aquí un ejemplo sencillo:

Si se quiere estimar el balance beneficio-riesgo entre el fármaco A y el fármaco B en términos del acontecimiento beneficioso "X" y de un acontecimiento dañino "Y" el primer paso sería el de definir de la forma más precisa posible los acontecimientos y después considerar qué factores afectan la probabilidad de que ocurran los acontecimientos X e Y (pasos 1 y 2 de la aproximación general).

Al revisar los acontecimientos de interés (paso 1.b) deber confirmarse, o por lo menos justificarse, que el acontecimiento beneficioso no está asociado con otros factores (determinantes) como la edad o sexo, y por lo tanto sólo la exposición a las opciones terapéuticas podría influir la probabilidad del acontecimiento beneficio X. En cuanto al acontecimiento dañino Y, se decide que el riesgo puede describirse aplicando una dicotomía por edad (<60; ≥60) y el sexo del paciente. Por lo tanto, para el próximo paso (paso 3) se obtiene un grupo de pacientes con la enfermedad indicada para los fármacos A y B y se caracterizan éstos según su edad y sexo, asumiendo que estos factores son los únicos determinantes de los acontecimientos de interés.

Entonces se tiene que justificar que los acontecimientos dañinos no tengan relación con la enfermedad subyacente de los pacientes. Ya que este riesgo sólo viene determinado por los factores mencionados en el párrafo anterior (edad, sexo) se pueden usar las incidencias para los dos acontecimientos (X e Y) de la población general; las tasas se obtienen usando cuatro estratos para el acontecimiento dañino: hombres y menores de 60 años; hombres ≥60 años; mujeres y menores de 60 años; mujeres ≥60 años. Este es el paso 4. Según los datos (publicados o bien tras un análisis de una base de datos clínica) se calcula que se esperaría que un 5% de las mujeres menores de 60 años padecería el acontecimiento dañino (Y) al largo de un año comparado con un 10% entre las mujeres mayores de 60 años. Entre los hombres estas dos incidencias son de 15% y de 30% respectivamente. En cuanto a la probabilidad de beneficiarse del acontecimiento X, se deduce (a través de estudios o bases de datos médicas) que en la población este acontecimiento ocurre, sin intervención alguna, con una tasa del 2%. También obtenemos las tasas de mortalidad (paso 5) con la desagregación suficiente para convertirlas en probabilidades de muerte durante un año. Estas tasas se obtienen de las estadísticas nacionales; confirmamos que los acontecimientos X e Y no están asociados con la muerte, por lo tanto, no existe letalidad asociada con el acontecimiento dañino y el efecto beneficioso tampoco impacta la supervivencia (paso 5).

El próximo paso (paso 6) es asignar las probabilidades a cada paciente. Esto es posible puesto que se sabe la edad y sexo de cada paciente en la cohorte de pacientes de la población diana al obtenerse de una base de datos o de una encuesta de salud. Entonces, nuestra base de datos tendría una estructura como se describe en la Tabla 4.1. Asimismo, en la Figura 5.1 y la Figura 5.3 se muestra una imagen de la base de datos usada en el ejemplo de glaucoma.

**Tabla 4.1. Tabla de datos para parametrizar los pacientes de la población diana (no expuestas) y la probabilidad de cada acontecimiento en un año**

<i>Paciente</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Probabilidad del acontecimiento beneficioso “X”</i>	<i>Probabilidad del acontecimiento dañino “Y”</i>	<i>Probabilidad de morir</i>
1	62	Varón	0.02	0.3	0.02
2	67	Mujer	0.02	0.1	0.015
3	41	Mujer	0.02	0.05	0.001
4	87	Varón	0.02	0.3	0.2
5	53	Varón	0.02	0.15	0.01
...					

Según un principio básico de la estadística, la suma de las probabilidades proporciona el número esperado de acontecimientos a lo largo de un año (Armitage, et al., 2001). Este número es el número esperado estandarizado por los determinantes de los acontecimientos en la población de pacientes. Sin embargo, estos números no tienen en cuenta el hecho que la muerte es un acontecimiento competitivo con los otros acontecimientos, o sea si un paciente muere antes de que acabe el año éste no puede sufrir, o beneficiarse de, los acontecimientos de interés. También, esta suma supone que los acontecimientos ocurran de manera independiente entre sí. En este ejemplo, debido a su sencillez, es posible describir los acontecimientos usando el número esperado, pero queda claro que para cualquier ejemplo más complicado (como por ejemplo si hay dos acontecimientos dañinos relacionados entre sí como la enfermedad cardiovascular y el fallo cardíaco) tal aproximación no sería adecuada y de ahí la necesidad de usar modelos como la micro-simulación propuesta en este proyecto.

Usando la aproximación de sumar las probabilidades para cada uno de los pacientes nos daría, hipotéticamente, un total de 230 acontecimientos beneficiosos, 1860 acontecimientos dañinos y 320

muerres durante un año para 10,000 pacientes. Sin embargo, se podrían aplicar modelos de simulación para tener en cuenta la asociación entre acontecimientos y el efecto competitivo de la muerte. Asimismo, la simulación podría tener en cuenta la variabilidad de las probabilidades de los acontecimientos debida a la incertidumbre al tratarse de estimaciones (paso 8, aplicando métodos apropiados).

Al hacer una revisión de unos ensayos clínicos obtenemos que la eficacia, en términos del acontecimiento X, del fármaco A es del 15% comparado con un 10% asociado al uso del fármaco B. Un estudio observacional informa que el fármaco A aumenta el riesgo de daño (acontecimiento Y) por un factor de 2,3, mientras que el fármaco B lo aumenta por un factor de 1,6. Por lo tanto, para estimar las probabilidades de los acontecimientos bajo un escenario de exposición a los fármacos multiplicamos las probabilidades por dichos riesgos relativos. Entonces los parámetros para estimar los números de acontecimientos serían tal como se exponen en la Tabla 4.2 (paso 9).

**Tabla 4.2: Tabla de datos de parámetros de probabilidades de acontecimientos para pacientes expuestos a las opciones terapéuticas en un año**

<i>Paciente</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Fármaco A</i>			<i>Fármaco B</i>		
			<i>Probabilidad del acontecimiento beneficioso "X"</i>	<i>Probabilidad del acontecimiento dañino "Y"</i>	<i>Probabilidad de morir</i>	<i>Probabilidad del acontecimiento beneficioso "X"</i>	<i>Probabilidad del acontecimiento dañino "Y"</i>	<i>Probabilidad de morir</i>
1	62	V	0.15	0.69	0.02	0.1	0.48	0.02
2	67	M	0.15	0.23	0.015	0.1	0.16	0.015
3	41	M	0.15	0.115	0.001	0.1	0.08	0.001
4	87	V	0.15	0.69	0.2	0.1	0.48	0.2
5	53	V	0.15	0.345	0.01	0.1	0.24	0.01
...								

A partir de las probabilidades parámetros descritos en la Tabla 4.2 podemos sumarlas para obtener el número esperado de cada tipo de acontecimiento y para cada escenario de exposición. Estas frecuencias

están descritas en la Tabla 4.3. Entonces se pueden comparar estos escenarios en términos de las diferencias en las frecuencias esperadas (paso 10)

**Tabla 4.3: resumen de resultado de los números de acontecimientos de interés**

	Número de acontecimientos para cada 10000 pacientes por año		
	Acontecimientos beneficiosos (X)	Acontecimientos dañinos (Y)	Muertes
Fármaco A ( <i>Paso 9</i> )	1532	3540	331
Fármaco B ( <i>Paso 9</i> )	1012	2834	324
Población Diana no expuesta (o sin tratar) ( <i>Paso 8</i> )	203	1860	320

Aunque la simplicidad de este ejemplo no merecería métodos complejos como la simulación, la simulación de los acontecimientos durante un seguimiento permitiría la identificación de periodos de tiempo antes y después de que ocurra cada acontecimiento y por lo tanto proporcionaría la posibilidad de aplicar utilidades asociadas a los estados de salud. La simulación permitiría la evaluación de acontecimientos competitivos y la simulación de acontecimientos letales; para que cualquier aproximación sea coherente es preciso parar el seguimiento cuando un paciente muere, lo cual no es posible a través de los métodos más sencillos. Asimismo, es preciso poder actualizar los riesgos después de que ocurra un acontecimiento para separar el riesgo del primer acontecimiento (incidencia) de los acontecimientos subsiguientes (recidivas, recurrencias).

En el ejemplo, otra suposición subyacente es que los pacientes serán expuestos a la opción terapéutica a lo largo del año. En la realidad esto es poco probable, y por lo tanto, cualquier modelo debería tener en cuenta la discontinuación, o cambio a otro fármaco, y los cambios en los riesgos relativos que supondría un cambio de régimen terapéutico.

## 4.2 La incertidumbre

Un punto clave es que los parámetros llevan su propio nivel de incertidumbre debido a que se tratan de estimaciones; los riesgos relativos tienen sus intervalos de confianza e igualmente cada estimación de riesgo basal o incidencia conlleva su propio error estándar. Asimismo, puede que haya incertidumbre en la parametrización de las características de la población de pacientes: la distribución de los factores de riesgo para los acontecimientos de interés.

Se han descrito dos tipos de incertidumbre que se definirán en esta sección (O'Hagan, et al., 2005) (Spiegelhalter & Best, 2003). En primer lugar, el modelo generará acontecimientos de manera aleatoria al aplicar números aleatorios a distribuciones predefinidas. Por lo tanto, cada vez que se ejecuta el modelo y se generan números de acontecimientos habrá variabilidad en los acontecimientos. Esta se conoce como variabilidad estocástica y representa la incerteza llamada de primer orden (Spiegelhalter & Best, 2003). Para tener en cuenta esta variabilidad sólo se tiene que repetir la generación de acontecimientos por la simulación lo suficiente para poder describir la distribución de los acontecimientos. La consideración de la incerteza de primer orden demuestra que con ejecutar el modelo una sola vez no sería adecuado ya que otra ejecución del modelo nos daría resultados diferentes, la cuestión es cuán diferentes podrían ser los resultados entre cada ejecución y por ese motivo es preciso repetir y estimar la variabilidad de los resultados. Por fortuna, es probable que repetir la simulación un millón de veces no nos proporcione más información sobre la distribución de los resultados que si "sólo" repitiéramos la simulación unas mil veces; el número óptimo de repeticiones dependería de cada situación y modelo.

La incerteza de segundo orden representa la incertidumbre inherente a los parámetros (riesgos basales, riesgos relativos y las tasas de letalidad) (Spiegelhalter & Best, 2003). Se incluiría la incertidumbre de segundo orden en los modelos al introducir variabilidad en los valores de los parámetros. Esta variabilidad usaría la distribución probabilística para el valor, los valores se centrarían alrededor de la media de la distribución y la distancia que los valores tienden a diferir de la media vendría definida por el error estándar de la distribución; esta distribución se entiende como una distribución de muestreo. Este principio será descrito con más detalle en la sección del desarrollo del modelo.

Por último, los modelos podrán incorporar la posibilidad de evaluar los análisis de sensibilidad de la misma manera que se puede evaluar la variabilidad de los parámetros.

### 4.3 El modelo

El modelo se puede considerar como el motor de esta aproximación a la cuantificación de riesgos y beneficios de los medicamentos. El modelo proporciona un marco para incluir las consideraciones expuestas en las secciones anteriores. Los modelos son necesarios para:

- Incorporar las características de la población de pacientes
- Estimar los riesgos basales de los acontecimientos de interés
- Incorporar los riesgos relativos asociados con la exposición a tratamiento de interés
- Incluir la potencial dependencia entre los acontecimientos de interés
- Poder actualizar los riesgos basales después de que ocurra un acontecimiento de interés, incluyendo el riesgo de morir
- Incluir la incertidumbre en los parámetros (riesgo basal y riesgos relativos)
- Generar acontecimientos diferentes o varios acontecimientos del mismo tipo para cada paciente
- Incorporar la evidencia de fuentes diferentes
- Ser informativo y útil para personas que tienen la responsabilidad de tomar decisiones

En esta sección se describirán los pasos de desarrollo de los modelos de simulación. También se describirá los modelos del tipo “*Discrete Event Simulation*” (*simulación de acontecimientos*) que es la aproximación que se ha elegido en este proyecto (Banks, et al., 2005). Los pasos serán:

1. Generar un solo acontecimientos durante un seguimiento predefinido
2. Definir un algoritmo para generar múltiples acontecimientos, y la muerte, para un solo paciente
3. Unir los pacientes para crear la cohorte y así generar los resultados en términos del número de acontecimientos y muertes que ocurren en la cohorte

De este modo, los modelos pueden usarse para simular cohortes con escenarios de exposición diferentes. Para ello, tenemos que disponer de los parámetros de riesgos relativos, aunque para la cohorte no expuesta todos estos riesgos relativos se fijarán con un valor de 1.0 y con un error estándar de 0 lo que supone la ausencia de efecto. La clave de estos modelos es que la población diana de pacientes es la misma para cada escenario para permitir la comparación entre los escenarios de exposición ya que sólo nos interesa el efecto de la exposición sobre la población.

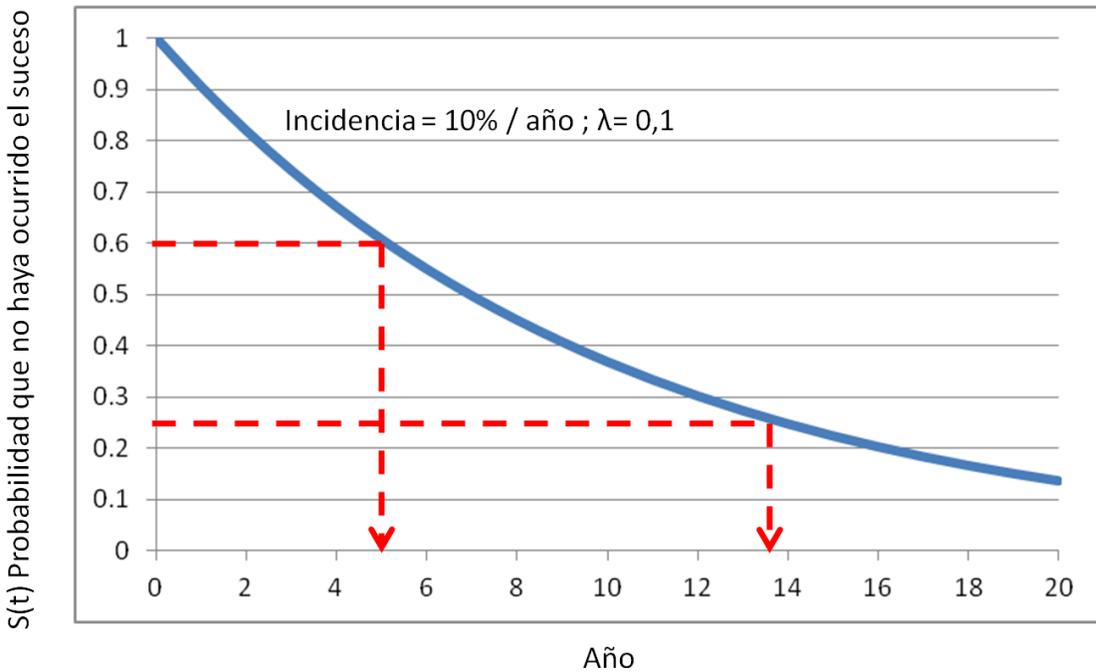
#### **4.3.1 Paso 1: generar un solo acontecimiento para un solo paciente**

Este primer paso se parece a los métodos de análisis supervivencia ya que se trata de estimar el tiempo hasta un acontecimiento. Pero a diferencia del análisis de supervivencia que usa la observación del tiempo hasta los acontecimientos observados para estimar la tasa de incidencia de que el acontecimiento ocurra (el *Hazard*), este método usa una curva de supervivencia cuya pendiente depende de la probabilidad de ocurrencia del acontecimiento. A partir de aquí se obtendría el tiempo en el que se estima que ocurriría el acontecimiento (Cox & Smith, 1961) (Banks, et al., 2005).

Esta aproximación se ha usado desde hace muchos años en la Teoría de Colas (Cox & Smith, 1961). Esta teoría usa como pieza básica el tiempo hasta que ocurran los acontecimientos, como por ejemplo el tiempo de que un cajero de una tienda, que atiende a una cola de clientes, tarda en servir a cada cliente. También se ha aplicado esta teoría a la operatividad de fábricas o de aeropuertos, es decir en cualquier ámbito donde haya componentes que tienen tiempos de espera variables (Appelt, et al., 2007).

Para simular el tiempo hasta que ocurra un acontecimiento se usa una curva que tiene su forma dictada por una Distribución Exponencial Decreciente (Armitage, et al., 2001). Esta distribución tiene un parámetro " $\lambda$ ", y este parámetro que toma un valor entre 0 y 1 representa la probabilidad de que ocurra el acontecimiento en la unidad de tiempo predefinida, que para este proyecto será de un año. Cuánto más grande el valor de  $\lambda$  más aguda será la pendiente de la curva.

Para ilustrar cómo se puede usar esta distribución y la relevancia del parámetro  $\lambda$  se ha realizado una curva con una  $\lambda$  de 0,1, lo cual representa una incidencia anual del acontecimiento del 10%. Como se ha descrito antes en esta sección, la curva se parece a una curva de supervivencia, sobre todo por el hecho que el eje vertical varía entre 1 y 0 y representa la probabilidad que el acontecimiento no haya ocurrido hasta el momento dado en el eje horizontal.



**Figura 4.2: Ejemplo de Distribución Exponencial Decreciente con una tasa del 10% ( $\lambda=0,1$ )**

La interpretación del gráfico es que la probabilidad de que no haya ocurrido el acontecimiento en cinco años es 0,6, y asimismo esta probabilidad baja a un 0,25 para un seguimiento de 13 años.

Sin embargo, para la simulación, y según la teoría de colas, podemos girar la interpretación del gráfico para decir que el número 0,6 en el eje vertical coincide con que el acontecimiento ocurra a los cinco años. O sea, si generamos números entre 0 y 1 podemos establecer el tiempo hasta que ocurra el acontecimiento asociado a cada uno de dichos números. Por ejemplo, si un generador de números aleatorios nos da un 0,25 entonces diríamos que el acontecimiento ocurrirá a 13,5 años después del inicio del seguimiento (con una tasa de 0,1). Si la distribución tiene una  $\lambda$  más grande, la curva tendría una pendiente más aguda y, por lo tanto, el acontecimiento probablemente ocurriría antes. Por ejemplo, si la  $\lambda$  fuera de 0,2 entonces una probabilidad de 0,25 daría un tiempo hasta el acontecimiento de 7 años.

Para generar los números aleatorios de entre 0,0 y 1,0 se aplica al generador automático una distribución Uniforme (Armitage, et al., 2001) (Cox & Smith, 1961) y limitado entre 0 y 1. Así se producirá cualquier número en este rango con la misma probabilidad.

En resumen, se usa un generador de números aleatorios para calcular el tiempo en el que ocurrirán los acontecimientos según el riesgo estimado de que ocurra el acontecimiento; cuanto más alto es el riesgo ( $\lambda$ ) más precozmente ocurrirán los acontecimientos.

En las secciones previas se ha hecho hincapié en el hecho de que haya que tener en cuenta la variabilidad de los parámetros. Uno de estos parámetros, y es un parámetro clave, es justamente la incidencia que se representa aquí como  $\lambda$ . En el ejemplo que se ha usado para ilustrar el concepto básico para generar un acontecimiento se ha supuesto una  $\lambda$  de 0,1 (una probabilidad anual del 10% del acontecimiento). Esta cifra puede haber sido derivada de una revisión de publicaciones o de un análisis realizado con el propósito de proporcionar la mejor información para la evaluación de los riesgos y beneficios. Sea la fuente que sea, es preciso reconocer que esta estimación conlleva un error de muestreo. Por lo tanto, la aproximación debe permitir que la  $\lambda$  varíe según la distribución que incluya este error (varianza); gráficamente se puede representar como que la curva de la Figura 4.2 fluctúa alrededor en un intervalo de valores. A continuación, se describirá la formulación matemática de cómo generar un acontecimiento. A partir de esta formulación se incorporará la incerteza inherente en la estimación del parámetro  $\lambda$ . Esta formulación puede entenderse como la pieza inicial de toda la simulación y, por lo tanto, es fundamental para la aproximación cuantificar los riesgos y beneficios a nivel de la población en la que está indicado el tratamiento.

#### **4.3.1.1 Formulación matemática para generar un acontecimiento**

Como se ha comentado, la curva de supervivencia,  $S(t)$ , representa la probabilidad acumulativa de que el acontecimiento no haya ocurrido hasta el momento “t” (Therneau & Grambsch, 2010). Se suele usar la forma exponencial para dibujar la curva, específicamente esta forma es decreciente, lo cual quiere decir que el signo del parámetro será negativo para que la curva baje y se aplane hasta un nivel asintótico. Esto queda representado según la siguiente fórmula:

$$S(t_{ijk}) = \exp(-\lambda_{ijk}t)$$

(fórmula F.1)

Donde  $\lambda_{ijk}$  es el riesgo para la persona “i” del acontecimiento “j” según el nivel de riesgo “k”; el nivel de riesgo viene determinado por la edad, sexo y otros factores de riesgo asociado con el acontecimiento. “S” es la probabilidad de que acontecimiento (j) no haya ocurrido hasta tiempo “t” para la persona “i” con el riesgo  $\lambda_{ijk}$ . El parámetro que determina la forma (la  $\lambda$ ), define el grado de decadencia que tendrá la función exponencial y es el riesgo de que el acontecimiento ocurra en el plazo de un año.

Sin embargo, lo que es de interés en la simulación no es la probabilidad acumulativa de que no haya ocurrido el acontecimiento, sino el tiempo hasta que ocurra el acontecimiento. Este momento se puede definir como “T” y es el momento en que ocurra el primer acontecimiento, medido como el tiempo desde el inicio del seguimiento hasta este momento. Por lo tanto, se tiene que focalizar la aproximación en la “T” y para hacer esto sólo se tiene que invertir la ecuación F.1 para así expresar el momento del primer acontecimiento como función de la probabilidad acumulativa de supervivencia, S(t), y el riesgo del acontecimiento,  $\lambda$ :

$$T_{ijk} = -\ln[ S(t_{ijk}) ] / \lambda_{ijk} \tag{F.2}$$

Donde  $T_{ijk}$  es tiempo hasta que ocurra el acontecimiento “j” para la persona “i” dado su nivel de riesgo definido por el conjunto de determinantes “k”. Esto supone que el acontecimiento no ha ocurrido antes de “T”.

Ahora se puede reemplazar la probabilidad acumulativa de que el acontecimiento no haya ocurrido, S(t), por un número aleatorio que respete que la probabilidad esté delimitada entre 0 y 1. Es justamente el uso de números generados aleatoriamente combinado con distribución probabilísticas que simula el tiempo hasta la ocurrencia de un suceso. Al introducir este número creamos un tiempo hasta que ocurra el acontecimiento “j” para la persona “i” según la siguiente fórmula:

$$T_{ijk} = -\ln[ Rand ] / \lambda_{ijk} \tag{F.3}$$

Donde “rand” es un número aleatorio que toma un valor [0,1] y se genera a partir de la distribución uniforme, por lo tanto:

$$Rand \sim U(0,1) \tag{F3.1}$$

Para introducir variabilidad en el parámetro  $\lambda$ , puesto que es un número estimado, se puede definir la ecuación de la siguiente manera:

$$T_{ijk} = -\ln[ \text{Rand} ] / \lambda_{ijk}$$

y,

$$\lambda_{ijk} \sim N(\lambda^*_{ijk}, S^2)$$

(F.4)

Donde  $\lambda_{ijk}$  es una realización aleatoria que procede de la distribución alrededor de  $\lambda^*_{ijk}$  con una varianza  $S^2$ . Por lo tanto, la ecuación F4, con ambos componentes, es la pieza fundamental para construir la simulación de acontecimientos.

Este método produce un tiempo hasta que ocurra el acontecimiento de interés para cada individuo. Este tiempo podría ser muy largo, de hecho se pueden producir tiempos no realistas sobre todo cuando el riesgo es bajo, por ejemplo entre mujeres jóvenes se podría estimar que el tiempo hasta el primer infarto de miocardio podría ser de 300 años. Tal estimación no tiene en cuenta el efecto de envejecer e implica que para la simulación es preciso delimitar el tiempo de seguimiento. Por lo tanto, sólo se le asignará a un paciente la ocurrencia de un acontecimiento si ocurre antes de que se acabe el plazo de seguimiento. Entonces, para la mujer joven para quien estimamos un tiempo hasta su primer infarto de 300 años, sencillamente concluimos que no ha ocurrido el acontecimiento. Por lo tanto, todas las inferencias de las simulaciones serán específicas para un plazo de tiempo predeterminado.

#### **4.3.2 Paso 2: generar varios acontecimientos para un solo paciente**

Este paso trata de pasar de generar un solo acontecimiento a poder crear varios acontecimientos para así tener en cuenta que los acontecimientos, y la muerte, no ocurren generalmente de modo aislado. De hecho, un acontecimiento puede cambiar el riesgo de los otros acontecimientos y de la muerte. Un ejemplo claro es que haber sufrido un infarto es en sí un determinante principal para padecer futuros infartos y otros acontecimientos cardiovasculares. También haber sufrido un infarto aumenta el riesgo de morir. Estas consideraciones demuestran la importancia de que el modelo debe ser lo suficientemente flexible como para incorporar estos cambios durante la simulación del seguimiento. En cuanto a la muerte, puede que un acontecimiento lleve directamente a la muerte al paciente en un

plazo corto de tiempo. El modelar la letalidad de los acontecimientos será considerado en otra sección (véase sección 4.3.5).

El siguiente gráfico describe como se puede crear varios acontecimientos para un paciente (Figura 4.3). Este gráfico está diseñado para ilustrar un caso complejo, pero para la mayoría de los pacientes no se espera ningún acontecimiento de interés durante su seguimiento.

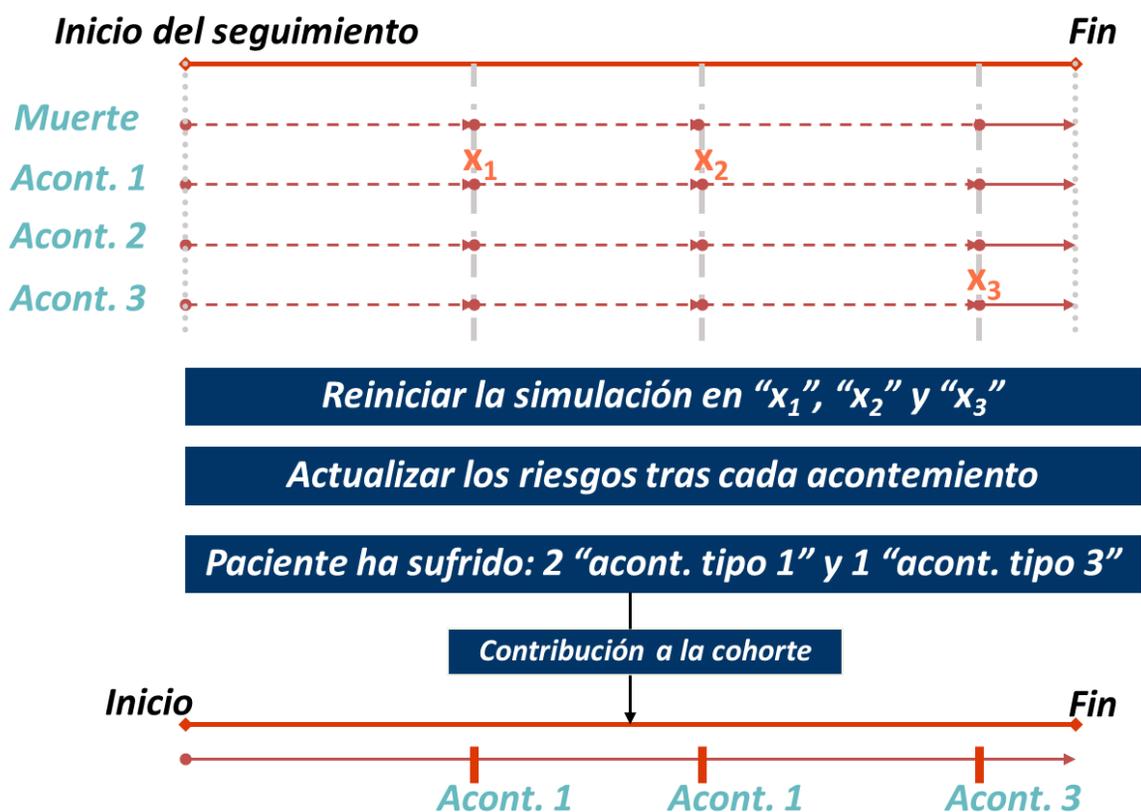


Figura 4.3: Ejemplo de la generación de varios acontecimientos para un paciente

En este ejemplo vemos un paciente que padece tres acontecimientos, dos iguales y otro diferente. Se está modelando un total de tres acontecimientos diferentes y la muerte. Tal como se ha descrito en la sección se genera un acontecimiento a partir de la fórmula F.4. La diferencia es que aquí se generan, en el momento del inicio del seguimiento, los tres acontecimientos y la muerte; cabe resaltar que la muerte

se genera de la misma manera que los otros acontecimientos, solo con la diferencia que el seguimiento debe terminar en el momento que se genera una muerte.

La clave es anotar cuál es el primer acontecimiento en ocurrir de los tres; Acontecimiento 1, 2 y 3 refieren a tres tipos de acontecimientos diferentes (por ejemplo, infarto cardiaco, exacerbación de fallo cardiaco, infarto cerebral). En el ejemplo vemos que el primer acontecimiento es un acontecimiento de tipo 1 lo cual ocurre en el momento " $X_1$ ". Aunque puede que la simulación haya generado otros acontecimientos que ocurran durante el seguimiento, si ocurren después del primer acontecimiento ( $X_1$ ), tenemos que obviar dichos acontecimientos. Esto se debe a que es preciso cambiar los riesgos de los acontecimientos, y de la muerte, a partir del momento  $X_1$ . Por lo tanto, al programar la simulación tenemos que hacer que la simulación se pare cuando ocurra el primer acontecimiento. Entonces se actualizan los riesgos de los acontecimientos de la muerte y luego se puede reiniciar la simulación a partir de este momento. Ahora bien, el plazo del seguimiento queda reducido ya que se ha "gastado" el tiempo hasta  $X_1$ . En el ejemplo, vemos que el siguiente acontecimiento tipo 1, ocurre en el momento  $X_2$ . Una vez más se para la simulación, se actualizan los riesgos y se reinicia la generación de acontecimientos hasta que se agote el seguimiento o bien ocurra otro acontecimiento como ocurre en el ejemplo, ya que ocurre un acontecimiento, esta vez de tipo 3, en el momento  $X_3$ . Tras reiniciar la simulación se agota el seguimiento y así tenemos la contribución de este paciente a la cohorte: le han ocurrido dos acontecimientos de tipo 1 y un acontecimiento de tipo 3. Sabemos que el paciente no ha muerto durante el seguimiento y sabemos cuándo los acontecimientos han ocurrido; al saber esto podríamos aplicar ponderaciones (utilidades) a los periodos de tiempo definidos por los acontecimientos que a su vez pueden impactar el estado de salud del paciente. Esta contribución a la cohorte se puede resumir en una sola línea que representa la experiencia simulada del paciente durante el seguimiento.

Esta sección ha demostrado la necesidad de usar la micro-simulación para generar acontecimientos ya que éstos deben poder ocurrir conjuntamente con otros acontecimientos y pueden estar relacionados entre sí. Por lo tanto, es preciso trabajar al nivel de cada paciente para actualizar los riesgos cuando ocurren los acontecimientos de interés.

### 4.3.3 Paso 3: Simular varios acontecimientos para una cohorte de pacientes

El siguiente paso es repetir el paso 2 a cada paciente de la cohorte de pacientes. Estos pacientes son identificados de la base de datos o bien creados a partir de las características de las encuestas; se desarrollará la creación de cohortes de pacientes más adelante (véase sección 5.1.4).

Para cada paciente se simula el seguimiento y luego se registran los acontecimientos, cuando ocurren, y el estado vital (si muere o no durante el seguimiento). Gráficamente puede representarse de la siguiente manera:

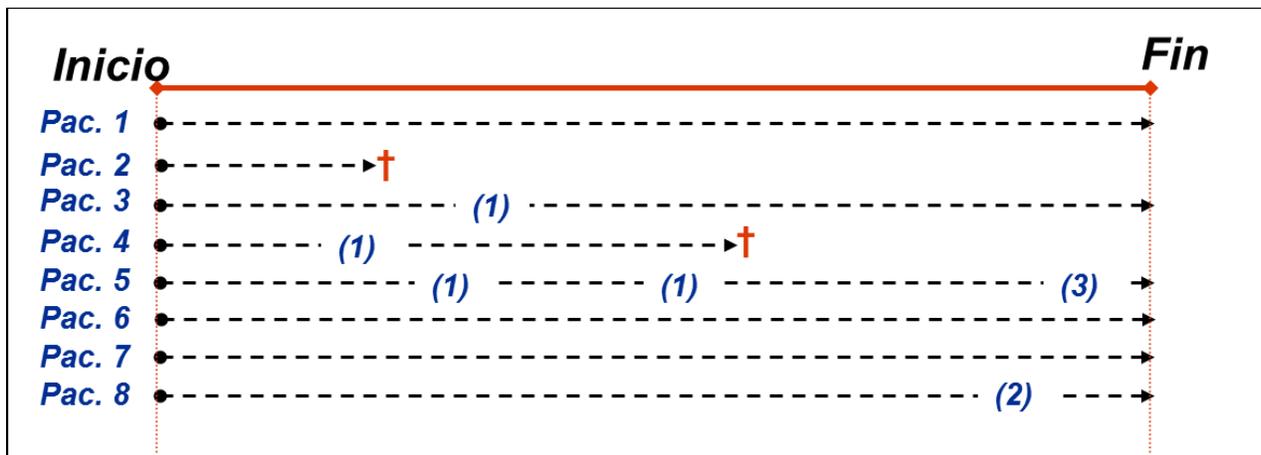


Figura 4.4: Simulación de una cohorte de 8 pacientes con 3 tipos de acontecimientos y la muerte

En la figura anterior se ve la contribución de cada paciente representado por la línea gris. El primer paciente (pac. 1.) no ha sufrido ningún acontecimiento y por lo tanto contribuye el tiempo de seguimiento entero a la cohorte mientras que el paciente 2 muere cerca del inicio del seguimiento. Por lo tanto, paciente 2. Sólo contribuye un tiempo corto y sabemos que no ha habido ningún acontecimiento de interés en ese periodo. El paciente 3 sufre un acontecimiento tipo 1 y no muere, mientras paciente 4 también sufre un acontecimiento tipo 1 y luego muere a mediados del periodo de seguimiento. El siguiente paciente (Pat 5.) es el que se ha descrito en la sección previa; éste sufre dos acontecimientos tipo 1 y luego un acontecimiento tipo 3. Y así sucesivamente.

Puesto que ahora se han generado tiempos de cada acontecimiento de interés para cada paciente, se puede pasar del nivel micro al nivel macro ya que ahora sólo nos interesan los totales; los totales de acontecimientos, los totales de tiempo-persona y los totales de muertos que ocurren durante el seguimiento simulado.

En la sección previa que trataban de la incerteza (sección 4.2) se describía el primer orden de incerteza que es la variabilidad estocástica. Esto implica que los totales de acontecimientos y muertos varíen entre cada ejecución de la simulación y por lo tanto se tiene que repetir este paso hasta que podamos observar la distribución de los totales. También, estas simulaciones incluirán parte de la incerteza de segundo orden ya que se varían las  $\lambda$ 's (parámetros de riesgo para cada acontecimiento) en cada simulación. Por lo tanto, los dos órdenes de incerteza estarán inherentes en la variabilidad de los totales. Sin embargo, aún falta una parte de la variabilidad de segundo orden, la que está asociada a los escenarios de exposición a fármacos.

#### 4.3.4 Paso 4: simular escenarios de exposición a fármacos

Para este paso, tal como se ha descrito en el Paso 1, dentro de la formulación matemática, se le asigna el conjunto de riesgos a cada paciente. Estos riesgos son las " $\lambda_{ijk}$ ". Si estas probabilidades provienen de la población general, entonces el modelo generará una cohorte de pacientes no expuestos a los efectos supuestamente nocivos/beneficiosos de un fármaco. Este grupo forma la base de comparación y, por tanto, permite la evaluación de los efectos netos entre las opciones terapéuticas. Para crear grupos de pacientes expuestos y luego simular un periodo de seguimiento en que se pueden generar números de acontecimientos, se tienen que aplicar parámetros para crear escenarios de exposición. Estos parámetros son los riesgos relativos para cada uno de los acontecimientos. Ya que son riesgos relativos podemos suponer que la exposición ejerce un efecto multiplicativo a los riesgos de cada acontecimiento (las  $\lambda_{ijk}$ ). Por lo tanto, en términos de las formulas anteriores podemos parametrizar la exposición de la siguiente manera:

$$T_{ijk} = -\ln[ \text{Rand} ] / [\Omega_{jkx} \cdot \lambda_{ijk}]$$

y

$$\lambda_{ijk} \sim N(\lambda_{ijk}^*, S^2)$$

(F.5)

Donde  $\Omega_{jkx}$  es el riesgo relativo asociado con el fármaco “x” para el acontecimiento “j” para el paciente “i” con el conjunto de factores de riesgo para “k” para el acontecimiento. La especificación del prefijo “k” da la posibilidad de variar el riesgo relativo para cada estrato de riesgo, lo cual permite introducir una interacción entre la exposición al fármaco y el nivel de riesgo. Así se pueden modelar los grupos que podrían ser más susceptibles al efecto nocivo del fármaco.

A esta fórmula se tiene que añadir la incerteza asociada con el riesgo relativo. Para modelar esta incerteza se permite que el parámetro varíe según el nivel de precisión de la estimación. Se puede expresar de la siguiente manera:

$$T_{ijk} = -\ln[ \text{Rand} ] / [\Omega_{jkx} \cdot \lambda_{ijk}],$$

y

$$\lambda_{ijk} \sim N(\lambda_{ijk}^*, S_1^2),$$

y

$$f(\Omega_{jkx}) \sim N(\Omega_{jkx}^*, S_2^2).$$

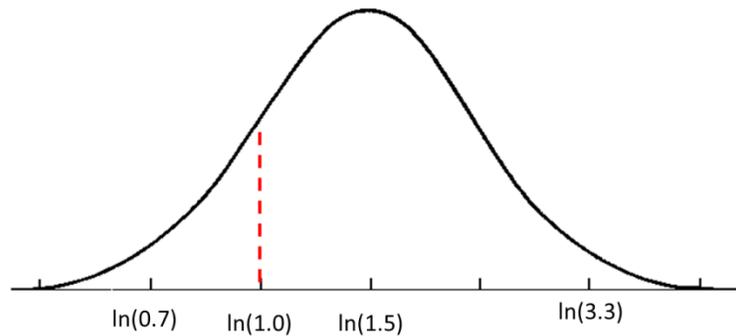
(F.6)

Donde  $\Omega_{jkx}$  es una realización de la distribución centrada alrededor de la estimación del riesgo relativo ( $\Omega_{jkx}^*$ ) y con varianza  $S_2^2$ . Es preciso definir una función “f” ya que probablemente se tenga que convertir el riesgo relativo dado que no tiene una distribución normal. Siendo un cociente, la manera habitual de convertirlo a una distribución normal es aplicar la transformación logarítmica.

La ecuación es la expresión matemática del método propuesto para cuantificar los riesgos y los beneficios y también sirve para la evaluación del impacto de las medidas de minimización de riesgos. Sin embargo, el modelo requiere datos sobre los pacientes y los parámetros. También existen unas suposiciones que requieren ser revisadas. La próxima sección revisará cómo obtener datos y cómo ponerlos en el formato adecuado para ejecutar la simulación.

#### 4.3.4.1 Una consideración sobre la distribución de los riesgos relativos

Como se ha descrito se genera un valor del riesgo relativo para cada paciente y para cada simulación. El valor que se le asigna a cada paciente varía según el error estándar alrededor del valor central. Por ejemplo, un estudio da una estimación del riesgo relativo para la exposición a un fármaco “X” para el infarto de miocardio de 1.5 con un intervalo de confianza del 95% de 0.7 a 3.3.

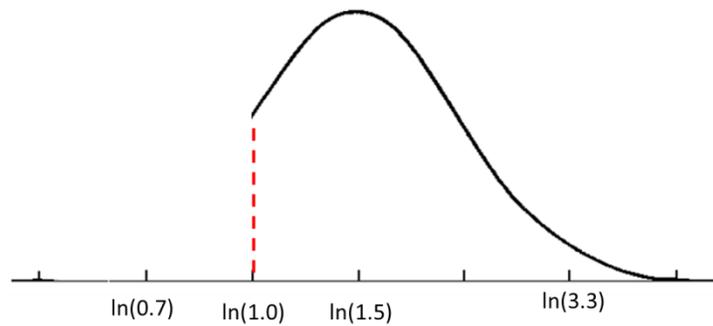


**Figura 4.5:** Riesgo relativo de infarto de miocardio asociado a un fármaco ficticio “X”; se usa la escala logarítmica para que la distribución sea simétrica

Tal como se puede observar en Figura 4.5, al generar valores del riesgo relativo según esta distribución, aproximadamente una cuarta parte serán valores debajo de 1.0. Por lo tanto, para algunos pacientes asignaremos un valor protector asociado a la exposición al fármaco supuestamente dañino (aunque a la mayoría sí que asignaremos valores asociados a un efecto dañino).

Habrán fármacos por los cuales la suposición de un posible efecto protector no sería justificable. Por ejemplo, no tendría sentido que un beta bloqueante pueda proteger un paciente contra exacerbaciones de la EPOC o que el AINE naproxeno pueda proteger contra el sangrado gastrointestinal. No obstante, es posible que estudios sobre estos efectos nocivos proporcionen intervalos de confianza que incluyan 1.0. A pesar de que los autores solo concluirían que no hay evidencia de un efecto dañino claro del fármaco, puesto que el intervalo incluye el 1.0, la traducción en términos estadísticos es que existe la posibilidad que el fármaco, en realidad, tenga un efecto protector.

La cuestión es cómo tener en cuenta esta situación. Sería fácil ajustar el modelo, específicamente la parte definida por la ecuación F.6, al no permitir que se generen valores de riesgo relativo menores de 1,0 cuando un posible efecto protector no es justificable. Sin embargo, esta solución atractiva conllevaría un sesgo. Si para el fármaco “X”, comentado antes en esta sección imponemos un límite menor del 1.0 entonces seguiremos generando valores alrededor del 1.5 pero obtendremos una distribución de riesgos relativos sesgada como se muestra en la Figura 4.6, ya que se eliminan los que están por debajo de 1,0, mientras que, en el lado opuesto, no hay un límite superior.



**Figura 4.6:** Efecto de eliminar riesgos relativos inferiores a 1.0

Dicho de otra manera, si calculáramos la media de los riesgos relativos generados así la media estaría por encima del 1.5, valor sobre el cual deberían centrarse los valores generados, y por lo tanto crearíamos un sesgo que inflaría el riesgo asociado a la exposición al fármaco. Por lo tanto, imponer un límite de 1.0 para fármacos cuyo efecto adverso no puede considerarse como posiblemente protector no es una solución.

Por este motivo se justifica la aproximación de generar riesgos relativos según la distribución y asumir que puede haber riesgos relativos menores a 1.0 a pesar de que un efecto protector no es plausible. No obstante, sería preciso para cualquier simulación de beneficios y riesgos hacer constar que esta situación podría ocurrir. Una aproximación alternativa podría ser usar solo el riesgo relativo central y no permitir que haya variabilidad sobre este valor. Sin embargo, esta aproximación pierde la capacidad de capturar la incertidumbre que existe con esta estimación y, por lo tanto, el analista debería realizar un análisis de sensibilidad.

#### 4.3.5 Modelar la letalidad de un acontecimiento

Para modelar si un acontecimiento resulta directamente en la muerte de un paciente se aplica la distribución de Bernoulli (Armitage, et al., 2001) según el riesgo de morir en un plazo corto tras sufrir el supuesto acontecimiento; por ejemplo, la letalidad de un infarto de miocardio suele describirse como la muerte que ocurra en menos de 30 días desde la fecha de sufrir el infarto (Smolina, et al., 2012). Este riesgo, expresado como probabilidad, se fija como el parámetro de la distribución de Bernoulli. La distribución de Bernoulli es una distribución sencilla que representa acontecimientos dicotómicos y tiene un solo parámetro que es la probabilidad del acontecimiento. Por lo tanto, para modelar si ocurre la muerte en un tiempo corto, lo cual es un acontecimiento dicotómico, se usa un número aleatorio generado como antes desde una distribución uniforme y delimitado entre 0 y 1. Si este número es igual o inferior a la probabilidad de la muerte entonces se concluye que el paciente muere como resultado del acontecimiento (el infarto). Si el número generado es superior a la probabilidad de la muerte entonces se concluye que el paciente ha sobrevivido el acontecimiento que ponía en peligro su vida. Cabe recordar que generar aleatoriamente la muerte concuerda con el uso de modelos estocásticos en lugar de modelos deterministas ya que no vamos a suponer que muera exactamente un 30%, por ejemplo, de los pacientes que sufren un infarto. Además, usar una aproximación determinista supondría saber de antemano quiénes morirán; la aproximación estocástica es coherente con la creencia de que morirá en promedio un 30% de los pacientes, pero no sabemos quiénes serán. Cuando ocurre un acontecimiento letal se termina el seguimiento del paciente en este momento; también sería posible añadir un poco de seguimiento para tener en cuenta el plazo de tiempo que define la letalidad.

Para los supervivientes, se actualiza el riesgo de presentar acontecimientos subsiguientes puesto que a partir de ahora el paciente es un paciente con historia del acontecimiento y por tanto tiene un riesgo mayor de padecer otro acontecimiento.

#### 4.3.6 Modelar la retirada a un paciente del medicamento tras un acontecimiento adverso

Si se quiere modelar la retirada a un paciente de un medicamento que supuestamente ha causado un acontecimiento adverso entonces se tiene que cambiar el conjunto de riesgos relativos asociados a la exposición al fármaco. Estos son los parámetros dentro de la matriz de riesgos relativos  $\Omega_{j|kx}$  (para cada acontecimiento “j” con el nivel de riesgo “k” para el fármaco “x”). Por lo tanto, se fijan todos los riesgos relativos a 1.0 para el fármaco “x” que haya causado el acontecimiento dañino.

El fijar los riesgos relativos a 1.0 modela la retirada del fármaco y por tanto simula que ya no existe ningún aumento de riesgo asociado a la exposición al fármaco. También modela que a partir de este momento el paciente tampoco se beneficia de los efectos positivos del fármaco. Este ajuste sencillo de los riesgos relativos demuestra una de las propiedades a destacar de los modelos; se puede estimar tanto los efectos directos como los efectos indirectos de la acción del fármaco.

#### 4.3.7 Estimación de los efectos directos e indirectos de los acontecimientos adversos

El efecto directo es la letalidad causada por el acontecimiento mientras que el paciente está expuesto al fármaco; esto se ha descrito en la sección anterior (véase sección 4.3.5). El impacto indirecto ocurre cuando un paciente ha tenido un acontecimiento adverso y se ha retirado el medicamento, pero el riesgo de padecer recurrencias aumenta y, por tanto, aumenta también la muerte debida al hecho de volver a padecer el acontecimiento. Por lo tanto, al contar el total de muertes de la cohorte expuesta se deben incluir las muertes que ocurren después de la retirada del fármaco además de las muertes debidas directamente al fármaco y las muertes que ocurrirán de todas formas. La comparación con la cohorte no expuesta nos dará el efecto neto ya que no habrá las muertes causadas ni directa ni indirectamente por el fármaco, sólo las que ocurrían en todo caso.

### 4.3.8 Resumen sobre la teoría de colas

La teoría de colas (Cox & Smith, 1961) se suele aplicar a casos como el tiempo para servir clientes en un supermercado o duración de llamadas en un centro de atención al cliente; lo relevante para este proyecto es que se trata de modelar duraciones de tiempo hasta que ocurra un acontecimiento o cambio. En el caso sencillo de un sistema con un solo servidor (cajero), existirían tres componentes principales: el tiempo de espera en la cola, el número de clientes en el sistema y los periodos durante los que el cajero está ocupado. Lo primero que se estima en un sistema sencillo como éste es el intervalo de tiempo entre la llegada de un cliente y el siguiente. En el área de la teoría de colas se supone que la distribución del tiempo entre cliente y cliente toma una distribución exponencial. Se puede escribir la tasa media de llegada de clientes como  $\alpha$  (p.ej. 4 por hora = 0,25) y por lo tanto el parámetro de la distribución será el inverso de esto  $\alpha^{-1}$  (p.ej. 4) y por lo tanto la probabilidad que llegue un cliente nuevo en el periodo  $\delta t$ , o sea entre tiempo  $t$  y  $t + \delta t$ , será  $\alpha \delta t$  (p.ej., si  $\delta t$  es 1 minuto = 1/60 ó 0,0167 horas entonces la probabilidad será  $0,0167 \times 4 = 0,067$ ). Sin embargo, esta aproximación a la probabilidad falla cuando el intervalo es más largo ya que si fuera más de 15 minutos entonces en el ejemplo la probabilidad estimada sería más grande que 1,0; tal número violaría las leyes de la probabilidad (Armitage, et al., 2001). Por esto se usaría la estimación de la distribución.

$$\text{Pr}(\text{acontecimiento en } \delta t) = \exp(-\alpha \cdot \delta t)$$

Si  $\alpha=4$  y  $\delta t=0,0167$  entonces  $\text{Pr}(\text{acontecimiento en } \delta t) = 0,064$ , lo cual se parece al resultado previo (0,067).

Si  $\alpha=4$  y  $\delta t=1$  (una hora) entonces  $\text{Pr}(\text{acontecimiento en } \delta t) = 0,982$ , pero según la fórmula previa el resultado sería 4, lo cual no es una probabilidad.

La distribución exponencial tiene un límite superior del 1,0 y la interpretación de una probabilidad como 0,982 es que es casi seguro que en la hora habría ocurrido por lo menos un acontecimiento (la llegada de un cliente al cajero) pero no implica el número de acontecimientos (o llegadas).

La mayor parte de la teoría de colas sigue un desarrollo matemático usando métodos como ecuaciones diferenciales. Esto se debía a que cuando se desarrollaba esta teoría no existía el poder computacional que brinda la informática moderna. Sin embargo, en un texto sobre la teoría de colas se exponen las ventajas de la simulación, pero avisan que "... el lector que pretenda usar una simulación sencilla debe

estar preparado para realizar computaciones extensas. Por supuesto, esto puede carecer de importancia si los cálculos pueden ser programados para una computadora electrónica.” (Cox & Smith, 1961) Como ventaja citaban que la simulación trata de reflejar un modelo cercano a la realidad mientras que otros métodos como el Monte Carlo es sencillamente un proceso en el cual se modifica el sistema de muestreo para aumentar la precisión de los estimadores.

Desde la edición original del citado texto en 1961 ha habido muchos cambios y ahora podemos plantear realizar simulaciones complejas con millones de cálculos en cada ejecución y con más de mil ejecuciones. Por lo tanto, hoy en día se puede aprovechar las ventajas de la simulación, en comparación con los métodos empíricos o el método de Monte Carlo, descritas en 1961. No obstante, el mismo texto explicaba cómo se puede usar la simulación para examinar el comportamiento de un sistema con duraciones de tiempo en varios estados como estar en una cola. El primer paso descrito para simular las colas es generar cifras según distribuciones apropiadas de la siguiente manera. Primero se describe una función de distribución “F(x)”. Se supone que  $y_1, y_2, \dots$  son valores distribuidos de manera uniforme sobre el rango (0,1). Entonces, se argumenta, la variable  $x_1$  será el valor más grande de  $x$  por lo que  $y_1 \geq F(x)$ . Mientras que esto parece una manera complicada de describir la aproximación, esto sólo es otra manera de decir que usemos el valor de  $x$  que corresponda directamente al valor de  $y_1$  no cualquier valor anterior tal y como fue descrito en la sección 4.3.1 (véase Figura 4.2). En principio, ya que la distribución será una distribución monótonica (aumenta progresivamente) se puede decir que  $y_1 = F(x_1)$ .

Se supone, en el ejemplo presentado por los autores, que los tiempos tienen una distribución exponencial con una media de 3/2. Por lo tanto,

$$F(x) = 1 - e^{-2x/3}, \text{ (esto es la típica curva de supervivencia presentada en sección 4.3.1)}$$

Y por tanto podemos resolver en términos de  $x$  donde

$$x_1 = -3/2 \cdot \log_e(1 - y_1)$$

o bien,

$$x_1 = -3/2 \cdot \log_e(y_1),$$

ya que  $y_1$  y  $(1 - y_1)$  tienen la misma distribución. Entonces, se calcula  $x_1$  según los valores de  $y_1$  que son valores aleatorios entre 0 y 1. Esta aproximación es idéntica a la formulada en sección 4.3.1.1 donde la tasa se expresa como  $\lambda$ . En el texto sobre el uso de la simulación aplicada a colas, se comenta la

necesidad de tener un “punto de arranque” para la simulación; esto quiere decir que si lo que interesa es cómo se porta el sistema una vez se alcanza un equilibrio entonces lo normal sería ignorar los resultados al iniciar la simulación hasta que se estabiliza. Sin embargo, esta consideración no tiene cabida en los modelos de beneficio-riesgo ya que el momento de inicio y los parámetros iniciales están definidos en el momento del supuesto inicio de seguimiento.

Un comentario que merece destacar que hacen los autores en referencia de cómo formular una simulación es que la función de distribución de tiempo,  $F(x)$  no tiene porqué ser Exponencial ni siquiera tiene que tener una formulación matemática; se puede considerar una distribución según una función empírica de unas observaciones, por ejemplo, una distribución de tiempos hasta un acontecimiento observados y con la aplicación de algún tipo de función de suavización. Esto podría tener una aplicación a la aproximación propuesta en este trabajo ya que se podría contrastar el uso de la distribución exponencial con tiempos observados o bien se podría usar la distribución de tiempos observados, si existen datos adecuados, para generar tiempos hasta acontecimientos. Para hacer esto se podría usar una curva Kaplan-Meier, suavizada, para estimar el tiempo de los acontecimientos.

En resumen, la aproximación a la simulación de tiempo hasta el momento de acontecimientos es lo mismo que se ha propuesto hace años en los modelos de duración de tiempos. El uso de la distribución exponencial para simular tiempos hasta acontecimientos es por lo tanto un método aceptado. Lo que es nuevo en este trabajo es la aplicación de esta pieza fundamental a la simulación de cohortes de pacientes con acontecimientos múltiples, como actualizar riesgo y el efecto competitivo de la muerte. Estos conceptos quedan fuera de la teoría de colas.

## 4.4 Fuentes de datos y las necesidades de datos

Para realizar una simulación de pacientes con una cierta enfermedad, o con una cierta indicación para un tratamiento, se requieren dos tipos de información diferentes con el fin de definir la población de pacientes y los riesgos subyacentes de los acontecimientos de interés. El siguiente gráfico ilustra el vínculo entre estos dos tipos de datos.



**Figura 4.7: El vínculo entre las características de los pacientes y los riesgos de los acontecimientos de interés**

Como indica esta figura, se describirá a los pacientes según sus características, las cuales vienen determinadas en función de los factores de riesgo para los acontecimientos. A su vez se obtienen los riesgos en la población general según los mismos niveles de los factores de riesgos. Así se pueden asignar a cada paciente los riesgos según sus características. Se proporciona una breve descripción de la base de datos de donde se extraerán los pacientes para los ejemplos en la sección 5.1.4.

## 4.5 Caracterización de la población

Para proporcionar una caracterización útil, es preciso que la fuente de datos disponga de la información suficiente de los pacientes en la población diana y, sobre todo, que se puedan identificar los pacientes para los cuales estaría indicado el medicamento.

Para caracterizar la población se realiza un estudio transversal; se escogen en la base de datos los pacientes con la enfermedad de interés diagnosticada antes de la fecha transversal y que en esta fecha sigan vivos y registrados en la base de datos. Esta aproximación proporciona una “fotografía” de la enfermedad en un momento determinado. El siguiente gráfico presenta el esquema general del estudio transversal; de los ocho posibles pacientes se incluirían seis cuyas fechas de diagnóstico de la enfermedad son previas a la fecha transversal además de seguir vigentes en la base de datos en esta fecha.

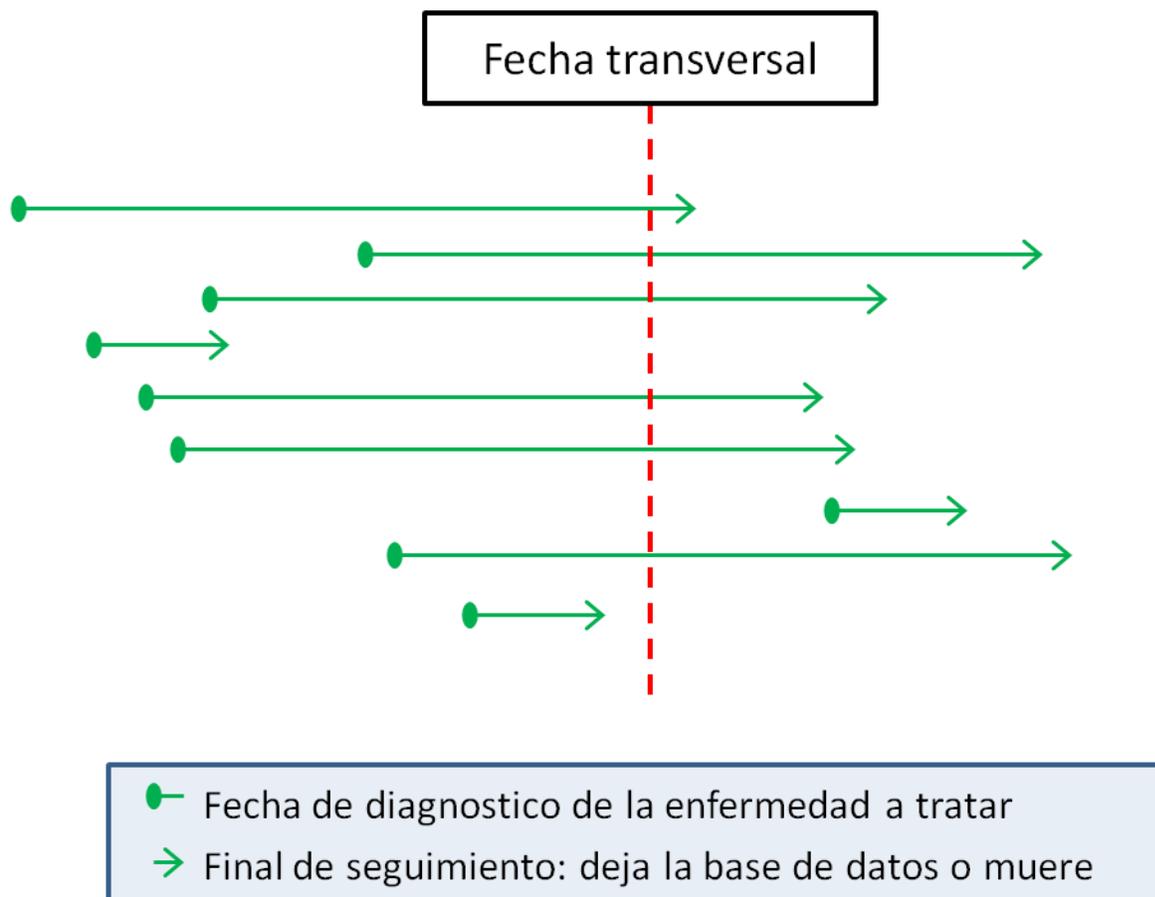


Figura 4.8: Esquema del estudio transversal

Una vez identificados los pacientes de la población diana en la base de datos se procede a caracterizarlos en función de los determinantes, o factores de riesgo, de los acontecimientos de interés. Estos determinantes ya habrán sido definidos previamente a realizar el estudio en la base datos como parte del Paso 1.b del algoritmo general descrito en sección 4.1. También sería útil, o tal vez necesario, obtener la exposición a cualquier tratamiento relevante al estudio, ya sea el tratamiento bajo estudio o bien a los tratamientos que puedan ser considerados como alternativos, o comparadores, al medicamento principal.

Cabe destacar que estos pacientes no son pacientes ficticios o simulados. Son pacientes reales, con la identidad anonimizada, cuya información se usa para parametrizar los modelos. Sólo se simula el seguimiento de los pacientes.

#### **4.6 Datos para estimar los parámetros del modelo: tasas de incidencia procedentes de la población general**

Para estimar las tasas de incidencia de los acontecimientos de interés se precisa de la base de datos entera, no solo la selección de pacientes con la enfermedad. Esto se debe a que se necesitan las incidencias entre personas no expuestas, siempre que se pueda justificar que la enfermedad no está directamente relacionada con el acontecimiento. De esta manera se consiguen los recuentos de los acontecimientos de todos los pacientes y se desglosan estos recuentos según estratos de factores de riesgos (como mínimo por grupos de edad y sexo). Asimismo, se obtiene el total de seguimiento para todos los pacientes en la base de datos que corresponde al mismo periodo en que se observan los acontecimientos. El seguimiento se mide en años-personas (total de tiempo acumulado entre todas las personas en la base de datos). También se desglosa el seguimiento según los niveles de los determinantes tal como se hace para el número de acontecimientos observados. Los acontecimientos observados entonces serán el numerador de la tasa de incidencia y el total de años-persona será el denominador. Dado que se han desglosado los numeradores y los denominadores según los niveles de los determinantes de los acontecimientos, las incidencias serán específicas para cada estrato de riesgo. Ya que se suelen expresar las tasas de incidencia con denominadores de 100.000 años-persona, por ejemplo, se ajustan las incidencias para que se expresen como probabilidades de que ocurra el acontecimiento en un año. De esta manera obtendremos los parámetros

$$\lambda_{jk}$$

donde la “j” especifica el tipo de acontecimiento de interés y la “k” el estrato de riesgo. Obsérvese que estos parámetros no tienen el índice “i”, dado que dicho índice representa al paciente individual y todavía no se han vinculado estos riesgos con los pacientes.

En términos prácticos, este conjunto de riesgo se guarda en una tabla de datos, que tiene una probabilidad ligada a cada nivel de riesgo “k” para cada uno de los acontecimientos.

#### 4.7 Creación del conjunto de datos para simulación

El conjunto de datos se forma al vincular los pacientes obtenidos del estudio transversal (sección 4.5) con los riesgos obtenidos de las incidencias en la población general. Siguiendo la nomenclatura de este proyecto los determinantes son los factores que componen el perfil de riesgo “k” para cada uno de los acontecimientos “j”. Son específicos para cada paciente “i”.

Puesto que cada paciente está definido según el perfil de riesgo, “k”, entonces se pueden vincular los datos de la tabla de datos de riesgo, tal como se describe en la sección previa, con cada paciente en la tabla de datos obtenido del estudio transversal (sección 4.5). Se vinculan los pacientes con los riesgos usando los determinantes que componen el perfil de riesgo.

Más adelante en este proyecto se presentará un estudio como ejemplo de estos métodos. Pero merece la pena demostrar cómo se vinculan los datos a través de un ejemplo real. En la tabla que se demuestra en la Figura 4.9, cada fila representa un paciente (con glaucoma) obtenido de una base de datos de atención primaria (“THIN”) del Reino Unido (véase sección 5.1.4 por detalles de THIN). En las columnas del medio se ve la matriz de datos de los determinantes y hay dos columnas a la derecha que son los dos acontecimientos de interés y en cada columna se hallan los riesgos de cada acontecimiento para cada paciente que se han obtenido del análisis de cohortes de la población general. Con un conjunto de datos tal como se describe en la figura, ya es posible estimar, a través de simulación u otros métodos más sencillos, los acontecimientos que se esperarían en un plazo determinado. En este ejemplo los acontecimientos son la exacerbación del fallo cardiaco y ataques de asma. Sin embargo, para ser útil este ejemplo tendría que incluir además el riesgo de morir.

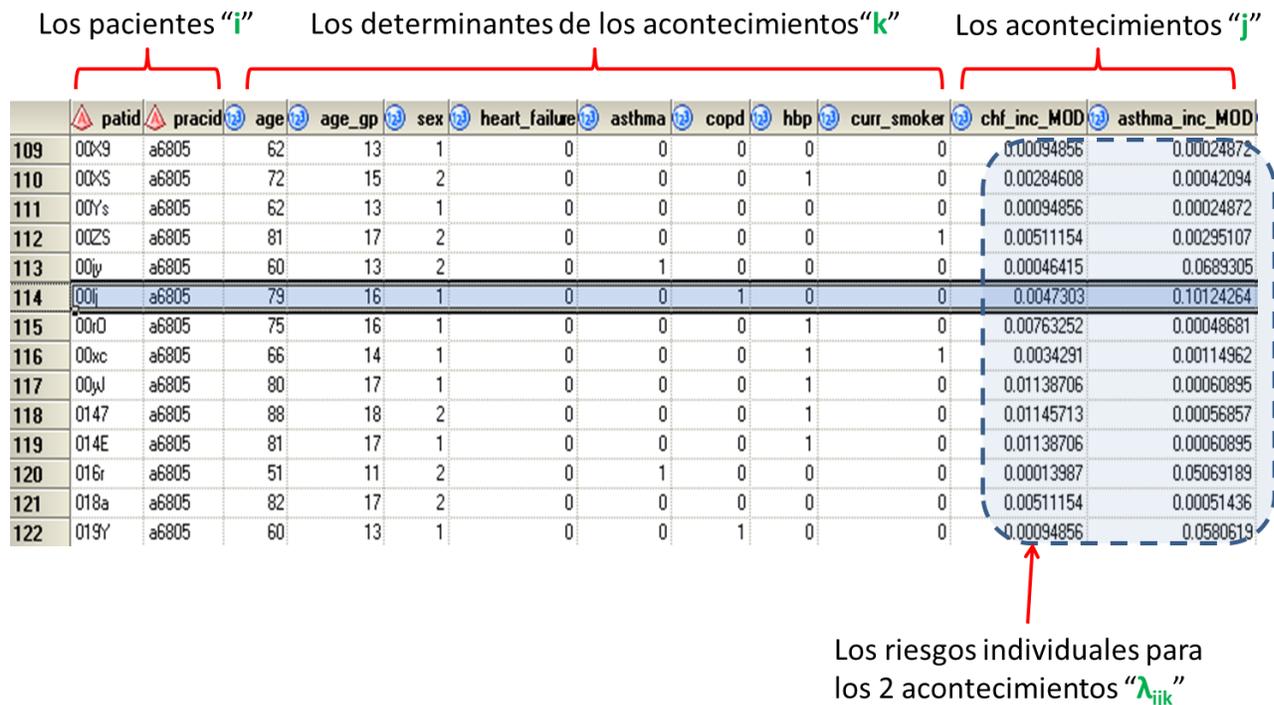


Figura 4.9: Ejemplo de un conjunto de datos con pacientes, sus determinantes de riesgo y los riesgos para cada acontecimientos\*

\*[patid=identificador del paciente; pracid=identificador del centro de salud; age=edad del paciente en años; age\_gp=grupo de edad 11=50-54, 12=55-59 etc; sex=sexo 1=hombre, 2=mujer; heart\_failure=paciente padece de insuficiencia cardiaca (0=no, 1=sí); asthma=paciente padece asma; copd=padece EPOC; hbp=padece hipertensión; curr\_smoker=fumador actual; chf\_inc\_MOD=probabilidad de debutar con una insuficiencia cardiaca estimada a través de modelos de regresión; asthma\_inc\_MOD=probabilidad de debutar con el asma estimada a través de modelos de regresión ]

#### 4.7.1 Una potencial herramienta para la validación del modelo

Además de poder realizar el estudio transversal la disponibilidad de una base de datos clínica permite obtener datos de seguimiento de la cohorte real de pacientes. Por lo tanto, se podría realizar un estudio de cohortes para observar cómo ocurren los acontecimientos de interés lo que ofrecería una suerte de contraste con la simulación de acontecimientos. Sin embargo, mientras que esto podría ser parte de la

validación, no reflejaría la situación hipotética que trata de proporcionar la simulación ya que los pacientes serán cambiados de terapia y el perfil de los pacientes no será lo mismo entre los grupos expuestos mientras que para la simulación el perfil de pacientes es el mismo para cada escenario de exposición. Además, el realizar el estudio de cohortes supone que hay suficientes años de seguimiento para observar los acontecimientos. Sin embargo, es probable que la experiencia acumulada del medicamento esté limitada y los años que lleva el medicamento en el mercado sean pocos y esto supondría que un estudio de cohortes no sería factible. No obstante, siempre que sea posible es recomendable realizar algún estudio de cohorte para validar la simulación.

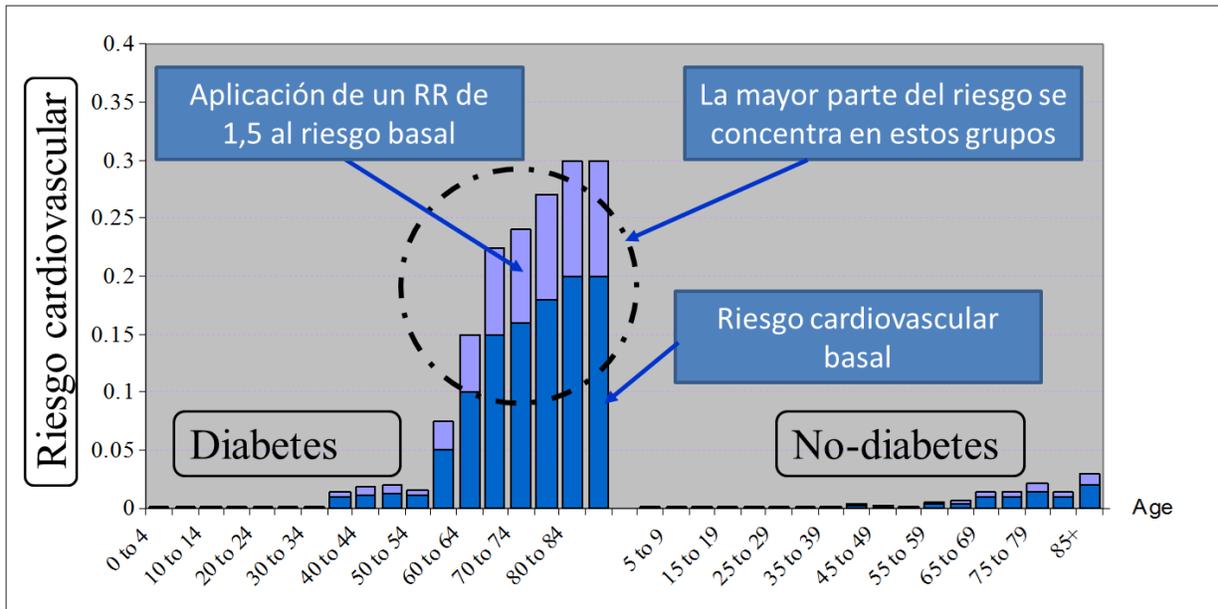
#### **4.8 Cuantificación del impacto de medidas de minimización de riesgos**

La aproximación general es modelar la administración de otra opción terapéutica a la parte de la población de pacientes en los que está contraindicado el fármaco bajo estudio. La necesidad de modelar la contraindicación se halla en que la administración de una terapia alternativa no está ausente de riesgos y además podría tener una efectividad menor que la terapia bajo estudio. Por lo tanto, es preciso cuantificar el impacto neto de la contraindicación al compararla con la opción de no imponer una contraindicación. Esta comparación proporcionaría una base cuantitativa para la toma de decisiones para la contraindicación.

Para entender el impacto neto de una intervención es preciso considerar la intervención en términos absolutos, cómo números de pacientes afectados, y no en términos relativos. Precisamente, es la traducción de efectos relativos a efectos absolutos donde está la clave de esta aproximación.

La Figura 4.10 demuestra un ejemplo hipotético del efecto de un aumento de riesgo asociado con un fármaco en la población diana de pacientes; se supone que este fármaco aumenta el riesgo cardiovascular un 50% (riesgo relativo de 1,5). El primer paso para estimar el impacto neto o absoluto, es conocer el riesgo cardiovascular basal; en el gráfico este riesgo queda representado por las columnas de azul oscuro; estos son los riesgos cardiovasculares expresados como probabilidades anuales. Se presentan estos riesgos basales atendiendo a dos factores de riesgo: la edad y la presencia o no de diabetes. Se observa que los riesgos aumentan a partir de los 60 años, pero solo si el paciente padece diabetes. Al aplicar el riesgo relativo a los riesgos basales cardiovasculares, estos aumentan a los niveles definidos por la altura de las columnas. La diferencia neta de aumento de riesgo queda representada

por los bloques de color azul claro. La mayor parte del aumento neto queda limitado a los pacientes con los riesgos basales altos, o sea los pacientes mayores con diabetes. Por lo tanto, una contraindicación natural sería la de prohibir el uso del fármaco a los pacientes con diabetes de edades mayores de 60 años; a pesar de aumenta el riesgo un 50% entre los otros grupos de pacientes no diabéticos el aumento absoluto de riesgo es muy pequeño. Así los pacientes (la mayoría) sin la contraindicación pueden seguir beneficiándose de la supuesta buena efectividad del medicamento mientras que a nivel poblacional se evitaría la mayor parte de los efectos negativos (Figura 4.11).



**Figura 4.10: Riesgo cardiovascular basal y por el aumento asociado a un fármaco (RR=1,5)**

Al aplicar una medida de minimización de riesgos se maximizaría la reducción de efectos dañinos del fármaco mientras se mantendría la opción terapéutica, y sus beneficios, para un máximo número de pacientes. La reducción neta debida a la contraindicación queda demostrada en el siguiente gráfico.

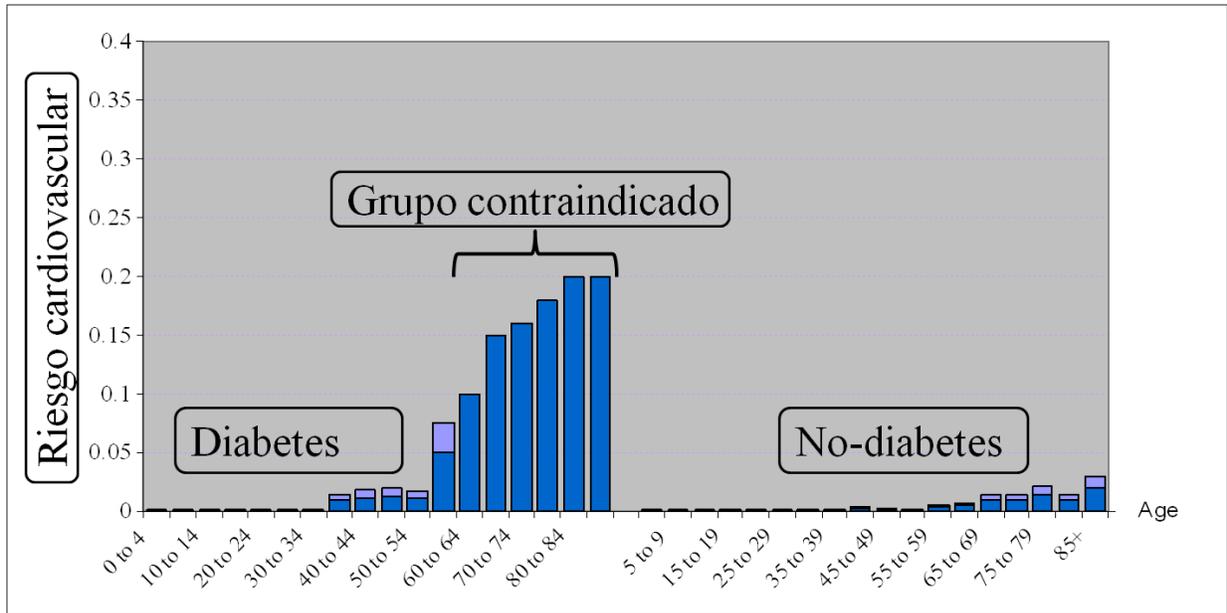


Figura 4.11: Riesgo cardiovascular basal y el aumento al aplicar una contraindicación

Al ejemplo le faltan unas consideraciones antes de poder estimar el efecto neto de una intervención como la contraindicación. El tema fundamental que falta para estimar el número de casos que se evitarían al año al aplicar la medida es la distribución de los factores de riesgo en la población diana de pacientes: la prevalencia de diabetes y la distribución de edad, dado que cuanto mayor sea la prevalencia de diabetes mayor será la reducción asociada con la contraindicación. El ejemplo también tendría que tener en cuenta otros potenciales efectos adversos y los efectos adversos asociados con la otra opción terapéutica. Si entre las posibles opciones terapéuticas se halla la de retirar todo tipo de tratamiento, o cuando la alternativa terapéutica es menos efectiva, se tendría que incluir el efecto de eliminar los beneficios proporcionados por ellos tratamiento contraindicado como un efecto negativo en sí.

# RESULTADOS

## 5 RESULTADOS: Aplicación de los métodos de simulación

### 5.1 Estudio 1: cuantificación de la comparación de daños entre las opciones terapéuticas para el glaucoma

Este ejemplo sobre el efecto de opciones terapéuticas para el glaucoma es para mostrar cómo se pueden aplicar los métodos, incluyendo el desarrollo del programa de simulación a través del lenguaje de SAS y la función de Macros, y cómo se pueden representar los resultados. Aunque el proceso tiene cierto grado de complejidad, se espera que los resultados sean fáciles de interpretar. No obstante, es preciso resaltar que el ejemplo se emplea con una finalidad metodológica y no debe ser visto como una evaluación rigurosa sobre la seguridad de las distintas opciones terapéuticas. A pesar de que se ha intentado seguir una evaluación coherente de los riesgos, no se ha realizado una revisión sistemática de la literatura de los riesgos relativos entre las opciones terapéuticas. Por tanto, este trabajo no debería citarse como un estudio de comparación de riesgos sino sólo como un ejemplo metodológico.

La elección de un ejemplo sobre las opciones terapéuticas para el glaucoma se debe a que el doctorando estuvo involucrado en el uso de estos métodos para justificar la solicitud de latanoprost como terapia de primera línea en los Estados Unidos. Los resultados fueron presentados a la FDA y latanoprost fue autorizado como primera línea en lugar de maleato de timolol (principios del 2003). Esta fue la primera vez, hasta donde se nos alcanza, que la simulación de acontecimientos había sido usada con el fin de comparar entre tratamientos. Por lo tanto, ahora se pretende aplicar a este ejemplo el uso de datos procedentes de una base de datos médica, actualizar la información sobre los riesgos relativos, y desarrollar programas de simulación de más envergadura que los que fueron usados hace 10 años.

El primer ejemplo se halla dentro de lo que se puede denominar Evaluación de “Daños comparativos” ya que no se considerará el beneficio relativo entre tratamientos. De hecho, en la solicitud para Primera Línea no se cuestionaba la diferencia en eficacia o de efectividad entre las opciones, sino que lo importante fue cuantificar la diferencia, a nivel poblacional, de los efectos adversos, y sobre todo la diferencia sobre la mortalidad.

Para este ejemplo se presentarán dos secciones. En la primera se revisarán los antecedentes, la justificación de los acontecimientos de interés, el uso de una base de datos para: 1) caracterizar los pacientes que formarán la cohorte; y 2) para crear las probabilidades de cada acontecimiento según los niveles de los determinantes (factores de riesgo) del mismo acontecimiento. La justificación de los

acontecimientos, y la aproximación global, seguirá los 10 pasos descritas en la sección 4.1. Al final de esta sección se estimarán los números esperables de cada acontecimiento, y de mortalidad, para varios escenarios de exposición. Estas estimaciones se basarán en un método sencillo, y así representan los resultados de un modelo limitado.

La segunda parte tratará de aplicar el modelo de simulación usando los datos y la cohorte de pacientes creada y usada en la primera parte; específicamente se aprovecharán las probabilidades asignadas a cada paciente para cada acontecimiento como los parámetros de los modelos de simulación. Así se intentará abordar las limitaciones descritas por el método sencillo de estimación descrita en la primera sección.

La diferencia principal entre el método sencillo y los modelos de simulación se centra en que se modelará la incertidumbre que existe tanto en las estimaciones de riesgo de cada acontecimiento como las estimaciones de riesgos relativos entre las opciones terapéuticas. Al tratarse de simulaciones, también se tendrá en cuenta la variabilidad derivada de las mismas.

### 5.1.1 Antecedentes

Este ejemplo trata del glaucoma primario de ángulo abierto, en el cual existe un aumento de la presión intraocular (Alward, 1998) que lleva a la degeneración de los nervios ópticos y finalmente a la ceguera. La prevalencia del glaucoma está por encima del 1% en países como el Reino Unido y llega hasta un 3% en población de edades avanzadas (O'Shea, et al., 2002). Por tanto, el objetivo del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular y así evitar la degeneración óptica asociada con la presión elevada (Alward, 1998).

Los dos tratamientos principales para el glaucoma son el latanoprost y el maleato de timolol (se describirá como "timolol" para el resto del ejemplo) (Stewart & Garrison, 1998) (Royal Pharmaceutical Society, 2009). El timolol es un beta bloqueante de uso tópico. A pesar de ser de uso tópico existe evidencia de absorción sistémica y por tanto existe la posibilidad de efectos adversos sistémicos (Diggory & Franks, 1994) (Waldock, et al., 2000). La otra terapia principal, latanoprost, es un análogo de la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ . También es de uso tópico pero los estudios de farmacocinética han demostrado que no existe absorción sistémica (Alward, 1998) (Hugues, et al., 1992) (Confalonieri, et al., 1991)

(Huerta, et al., 2001). Por lo tanto, de entrada se puede considerar que el uso de latanoprost no puede asociarse con efectos adversos a órganos distantes al ojo.

### **5.1.2 Objetivo del estudio sobre glaucoma**

El objetivo es cuantificar la diferencia en la frecuencia de los efectos adversos entre timolol y latanoprost a nivel poblacional. Para este fin, se convertirán los riesgos de cada acontecimiento de interés a números de acontecimientos esperables.

La aproximación seguirá los diez pasos descritos en la sección 4.1 y resumidas en la Figura 4.1.

### **5.1.3 Pasos 1 y 2: Definir los acontecimientos, sus determinantes (1) y las opciones terapéuticas (2)**

Los acontecimientos de interés incluyen la bronco constricción (la EPOC o el asma) y la insuficiencia cardiaca (IC) (Huerta, et al., 2001) (Hugues, et al., 1992) (Confalonieri, et al., 1991) (Stewart & Garrison, 1998) (Monane, et al., 1994) (Avorn, et al., 1993). Estos se describirán como acontecimientos incidentes. Además, se incluirán las exacerbaciones y la muerte debidas directamente al acontecimiento y se tendrá en cuenta la mortalidad total entre los pacientes con glaucoma.

Dentro del paso 1 es preciso definir los determinantes (factores de riesgo) de cada acontecimiento. Éstos están detallados, y justificados, dentro del apéndice 4. Para este ejemplo tomamos como determinantes los factores siguientes:

**Tabla 5.1: Determinantes de los acontecimientos**

EPOC	Insuficiencia cardiaca
<b>Ser paciente con EPOC/asma</b>	Ser paciente con IC
<b>Edad</b>	Edad
<b>Género</b>	Género
<b>Índice de masa corporal</b>	Índice de masa corporal
<b>Tabaquismo</b>	Hipertensión
	Diabetes

Fuentes bibliográficas para los determinantes: insuficiencia cardiaca (Johansson, et al., 2001), (Bleumink, et al., 2006) (Hudson, et al., 2005); EPOC/asma: (Wedzicha & Donaldson, 2003) (Miller, et al., 2007) (Ariff, et al., 2003)

El grado de asociación de los determinantes con cada acontecimiento está analizado en el paso 4 para así asignar el riesgo de cada acontecimiento a cada paciente.

Las opciones terapéuticas (paso 2) son latanoprost y timolol. Estos fármacos son las dos opciones de primera línea; se presenta una revisión de todos los tratamientos en el apéndice 5.

Esta aproximación siempre requiere una cohorte no expuesta a ningún fármaco.

### **5.1.4 Paso 3: Caracterización de pacientes (paso 3)**

#### Caracterización de pacientes, el uso de datos de atención primaria

Se obtuvieron datos procedentes de la red de centros de primaria del Reino Unido conocida como *The Health Improvement Network* "THIN". Hay unos 500 centros que proporcionan sus datos a esta base de datos e incluye información de unos 4 millones de pacientes. Estos pacientes son generalizables a la población del Reino Unido (Blak, et al., 2011). La atención primaria en el Reino Unido es el punto de

entrada para el sistema de salud; los médicos proporcionan la mayor parte de la asistencia sanitaria, también derivan los cuidados a los especialistas, pero los especialistas están obligados a comunicar al médico de cabecera la atención dispensada. Por lo tanto, la historia clínica usada en atención primaria es una fuente de datos bastante completa y goza de un alto grado de calidad gracias a unos incentivos económicos que los médicos reciben (el Quality Outcomes Framework) y la aplicación de filtros para mejorar la calidad (Maguire, et al., 2009).

La empresa *Cegedim Strategic Data* (propietarios de la base de datos THIN) tuvo la amabilidad de proporcionar los datos sobre los pacientes con glaucoma para el desarrollo de este ejemplo. Para trabajar con los datos fue necesario escribir un protocolo del estudio y conseguir la aprobación del Comité de Ética de Investigación asociado a la propia base de datos (MREC); el protocolo abreviado original (en inglés) está incluido en el apéndice 3. Cegedim proporcionó ayuda con la gestión de datos para crear las tablas de datos.

Con tal de definir los pacientes con glaucoma se realizó un estudio transversal con fecha del 1-1-2007. Todos los pacientes tenían al menos 12 meses de historia clínica informatizada antes de la fecha transversal. Hubo un total de 30.814 pacientes con glaucoma en la base de datos el día 1-1-2007. Pero para este ejemplo solo nos interesaban los pacientes con glaucoma y que estaban siendo tratados por el glaucoma (n=17392).

**Tabla 5.2:** Descripción de pacientes con glaucoma y que reciben tratamiento para la hipertensión intraocular

	<b>Pacientes</b>
<b>Número de pacientes</b>	17392
<b>Mediana de edad años:</b> <b>mediana (Q1-Q3)<sup>1</sup></b>	77 (68-83)
<b>% hombres</b>	48
<b>% fumadores</b>	10
<b>% con hipertensión</b>	51
<b>% con asma</b>	13
<b>% con EPOC</b>	7
<b>% con Insuficiencia cardiaca</b>	4

1: Q1=cuartil inferior; Q3=cuartil superior

El objetivo de la caracterización es proporcionar la distribución de los factores determinantes de los acontecimientos (bronco- constricción e IC) entre los pacientes con glaucoma tratados. Así se creó una tabla de datos con los 17.392 pacientes y con las variables que definían el nivel de cada determinante de los acontecimientos. En la tabla siguiente se pueden visualizar los primeros 20 pacientes y los niveles de cada factor incluyendo el grupo de edad (variable “age\_gp”; el nivel 16 representa 75-79 años, 17=80-84 años etc.), el sexo (1=hombre), si padece la IC (1=sí la padece), si padece el asma (1=sí), si padece EPOC (1=sí), si tiene hipertensión (1=hipertenso) y si fuma (1=fumador). No se ha incluido el índice de masa corporal ya que en los análisis posteriores no se encontró ningún efecto de este factor sobre los acontecimientos.

	patid	pracid	age_gp	sex	heart_failure	asthma	copd	hbp	current_therapy_4	smoking
1	004S	a6787	17	1	0	0	0	0	1	0
2	005G	a6787	16	2	0	1	0	1	1	1
3	007q	a6787	16	1	0	0	0	1	1	0
4	009s	a6787	15	1	0	0	0	0	3	0
5	00AI	a6787	16	2	0	0	0	1	1	0
6	00BE	a6787	18	2	0	1	0	1	3	0
7	00IV	a6787	15	2	0	1	1	0	1	1
8	00MJ	a6787	16	1	0	0	0	1	1	0
9	00Ns	a6787	16	1	0	0	0	1	3	1
10	00QI	a6787	18	1	0	0	0	1	2	1
11	00TG	a6787	18	2	0	0	0	1	4	0
12	00Uy	a6787	18	2	0	0	0	1	1	0
13	00Wh	a6787	14	2	0	0	0	1	1	0
14	00c4	a6787	12	2	0	0	0	1	4	0
15	00dX	a6787	11	1	0	0	0	0	4	0
16	00hU	a6787	17	2	0	0	0	0	4	0
17	00io	a6787	18	2	0	0	0	0	1	0
18	00k4	a6787	14	1	0	0	0	0	4	1
19	00kF	a6787	14	2	0	1	1	0	4	0
20	00m1	a6787	15	2	0	0	0	1	4	0

**Figura 5.1:** Tabla de datos en la que se muestran los primeros 20 pacientes con glaucoma tratados y los determinantes de los acontecimientos

Merece la pena resaltar que estos datos representan pacientes reales. La simulación eventual es la simulación del seguimiento.

### 5.1.5 Paso 4: El cálculo de la probabilidad de cada acontecimiento

Las probabilidades de cada acontecimiento (incidencia o exacerbación) fueron calculadas a partir de datos procedentes de la base de datos THIN. A diferencia a la sección anterior, se calculan usando todos los pacientes y por tanto representan las probabilidades de la población general. El uso de probabilidades procedentes de la población general es aceptable cuando la condición no se asocia directamente con estos acontecimientos: esta suposición es aceptable ya que el glaucoma no tiene una etiología común con la EPOC ni con la IC.

Todos los pacientes en la base de datos de THIN fueron seguidos durante 12 meses a partir del 1-1-2006. Durante este periodo se anotó cuando ocurrió cualquiera de los acontecimientos de interés. Ya que se precisan las tasas tanto de incidencia como de recurrencia o exacerbación se tuvieron que realizar los cálculos específicos para estas dos poblaciones (o sea sin o con historia de EPOC y sin o con historia de IC).

Para el cálculo de las tasas (probabilidades) se obtuvo la suma de los años-años-persona específicamente para estas dos poblaciones. A su vez, el denominador años-años-persona por los niveles de cada determinante (descrito en la Tabla 5.1).

El total de años-persona disponible para el cálculo de las probabilidades fue de 1,53 millones de años. Para el cálculo de incidencia sólo se cuenta la primera vez que sucede el acontecimiento entre las personas sin historia de esta enfermedad. O sea, el periodo de seguimiento total de años-persona termina cuando ocurre el primer suceso. El cálculo de las tasas de exacerbación se realiza entre la población de casos prevalente y difiere del método que se usa para la incidencia ya que un paciente puede sufrir varios sucesos y por tanto el seguimiento no termina al observar una exacerbación de la enfermedad.

Así se calculó una tasa de incidencia (o recurrencia/exacerbación) para cada estrato de cada determinante de los acontecimientos de interés. Sin embargo, a pesar de disponer de más de 1,53 millones de años-persona de seguimiento, dado el alto número de estratos las estimaciones de las tasas específicas de los estratos se podían volver inestables; aunque puede haber bastante seguimiento (denominador) en el estrato puede haber pocos casos (numerador). Por esto, en lugar de usar el cálculo

sencillo de las tasas específicas (o sea: numerador/denominador), una mejor aproximación es buscar las asociaciones entre los niveles de los determinantes y las tasas. Con este fin, se realizaron modelos de regresión Log-lineales (de Poisson) para modelar las tasas específicas y así estimar la tasa correspondiente a cada nivel del factor determinante (véase apéndice 6 para los modelos de Poisson usados para los acontecimientos) (Armitage, et al., 2001). A continuación, se describe el uso de modelos de regresión para estimar el riesgo de cada acontecimiento y la incertidumbre asociada.

### Los modelos de estimación de tasas y la incertidumbre

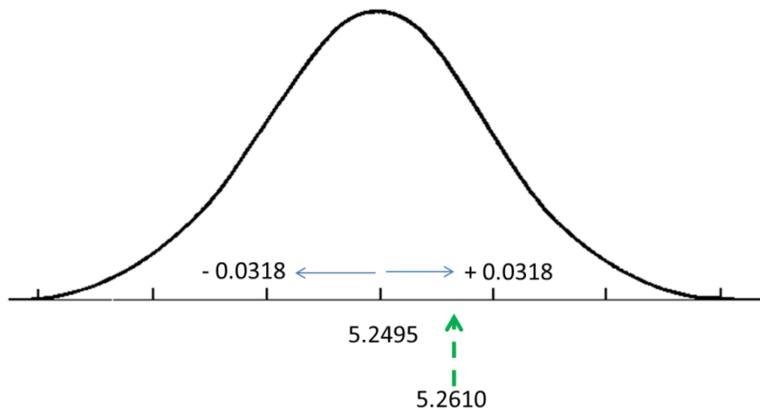
El uso de los modelos proporciona un método cómodo para incorporar la incertidumbre de las estimaciones de riesgo a la simulación de los acontecimientos.

Los modelos de Poisson proporcionan la estimación de riesgo para cada estrato; los modelos están descritos en el apéndice 6. La estimación es la suma de los valores de cada determinante (vector  $X$ ) multiplicado por los coeficientes estimados por el modelo (vector  $\beta$ ). La suma ( $X\beta$ ) está en la escala logarítmica y por tanto para estimar la probabilidad se le tiene que aplicar la transformación exponencial. No obstante, la ventaja es que en la escala logarítmica las estimaciones están distribuidas de manera simétrica (distribución Normal) y el modelo proporciona el error estándar “ $se(X\beta)$ ” de la estimación sobre esta escala. Por lo tanto, el modelo de Poisson nos proporciona el estimador central ( $X\beta$ ) y su error estándar que luego se usan en la fórmula descrita en la sección 4.3.4. Son estos valores procedentes de los modelos,  $X\beta$  y  $se(X\beta)$ , que se presentan en la imagen de la tabla de datos (Figura 5.3). Por ejemplo, la variable denominada “ $XB1\_hf$ ” es el estimador de una exacerbación de la insuficiencia cardiaca y  $SE\_XB1\_hf$  es su error estándar. Estos valores son específicos según los niveles de los determinantes del acontecimiento. Si el paciente tiene historia de insuficiencia cardiaca entonces se usará estos valores, y si no padece de insuficiencia cardiaca entonces se usan las variables “ $XB0\_hf$ ” y “ $SE\_XB0\_hf$ ”.

### Ejemplo

La manera más fácil para explicar el proceso de asignar una probabilidad de cada acontecimiento para cada paciente es a través de un ejemplo. El paciente descrito en la fila 7 (véase Figura 5.1) padece EPOC (tiene un “1” en la variable “COPD”) por lo tanto usamos las variables “ $XB1\_copd$ ” y “ $SE\_XB1\_copd$ ” (véase Figura 5.3) cuyos valores para esta mujer, fumadora, de 70-74 años ( $age\_gp=15$ ) son 5.2495 y

0.0318 respectivamente. Por lo tanto, generamos un valor aleatorio de la distribución normal  $N(5.2495, 0.0318)$ . Esto se describe gráficamente en la siguiente figura donde se genera un valor de 5.2610. Se le asigna este para al paciente de la fila, pero sólo para esta ejecución de la simulación (será diferente cada vez que se ejecuta la simulación).



**Figura 5.2:** Proceso de generar una estimación de riesgo que incorporar la incertidumbre

Sin embargo, este valor no es la probabilidad de padecer una exacerbación para este paciente. Para obtener la probabilidad primero tomamos la exponencial de este valor:

$$\exp(5.261) = 192.67$$

Queda claro que esto no es una probabilidad, de hecho es el número de acontecimientos que se esperaría en el grupo de pacientes de las mismas características que el paciente de la fila 7 (mujer con EPOC, fumadora de entre 70 a 74 años). Por tanto, se tiene que dividir esta frecuencia por la suma de años-persona de este grupo. Este valor se halla en la variable “sum\_COPD1\_FU” y para este paciente es de 1179.67 años. Por lo tanto, la probabilidad generada para este paciente será:

$$192.67 / 1179.67 = 0.16$$

Entonces, el paciente 7 tiene una probabilidad de 0.16 (16%) de padecer una exacerbación de EPOC durante un año. Esta probabilidad se usa entonces para generar el tiempo hasta que ocurra la exacerbación según lo descrito en la sección 4.3.

De la manera descrita arriba, se les asignan a todos los pacientes las probabilidades de cada acontecimiento de interés. Estas probabilidades cambian cada vez que se realizan una simulación. Es por este motivo, y por los otros cálculos, que la simulación requiere bastante potencia informática y puede tardar unas horas en realizar unas mil simulaciones.

	patid	pracid	death_prob	death_prob_EXC	sum_chf0_FU	XB0_hf	SE_XB0_hf	sum_chf1_FU	XB1_hf	SE_XB1_hf	XB0_copd	SE_XB0_copd	XB1_copd	SE_XB1_copd	sum_COPD0_FU	sum_COPD1_FU
1	004S	a6787	0.069771	0.064692	10786.384668	4.3910719248	0.0615078689	1363.8039014	5.0274441014	0.0633292245	2.1495502529	0.1831710448	5.599809694	0.036152502	17006.01232	3240.7939767
2	005G	a6787	0.048605	0.045229	22969.111567	4.7230874853	0.0589437513	1544.3422314	4.8608882282	0.0646990304	1.9662126722	0.1672110579	5.01023152	0.033793327	3283.3976727	929.53593432
3	007q	a6787	0.069771	0.064692	15087.885011	4.8490171707	0.0577551336	1471.965777	5.2087270891	0.0607808104	2.569352769	0.1582810978	6.001235248	0.030676159	25420.47091	4892.0273786
4	009s	a6787	0.024906	0.023401	24482.924025	4.3103102611	0.0670005832	1207.9308693	4.9737910757	0.0698647566	2.6706271983	0.1536930628	6.155464543	0.028731212	33222.568104	5702.0835043
5	00AI	a6787	0.048605	0.045229	22969.111567	4.7230874853	0.0589437513	1544.3422314	4.8608882282	0.0646990304	3.1945041675	0.148667752	6.421220054	0.029388677	33985.869952	6264.947296
6	00BE	a6787	0.154271	0.149486	15040.158795	5.186436758	0.0527245306	2930.9431896	5.5175232277	0.0537078422	2.9925164031	0.187397232	5.526534673	0.050393022	26794.685832	3479.7481179
7	00IV	a6787	0.015771	0.014632	26409.598905	3.8398739853	0.0708667107	936.23271733	4.3231528318	0.0760167902	2.0967587027	0.1626767098	5.249541782	0.03185114	4418.6091719	1179.6714579
8	00MJ	a6787	0.069771	0.064692	15087.885011	4.8490171707	0.0577551336	1471.965777	5.2087270891	0.0607808104	2.569352769	0.1582810978	6.001235248	0.030676159	25420.47091	4892.0273786
9	00Ns	a6787	0.069771	0.064692	15087.885011	4.8490171707	0.0577551336	1471.965777	5.2087270891	0.0607808104	1.4818285966	0.172960999	4.578625531	0.03480894	2827.1129364	717.44832307
10	00QI	a6787	0.175218	0.165417	5073.0431213	4.6458416588	0.0570491257	1259.5530459	5.0687940509	0.0592843922	0.1321366912	0.2178388087	2.811111119	0.055060262	707.37850794	166.47775497
11	00TG	a6787	0.154271	0.149486	15040.158795	5.186436758	0.0527245306	2930.9431896	5.5175232277	0.0537078422	2.9925164031	0.187397232	5.526534673	0.050393022	26794.685832	3479.7481179
12	00Uy	a6787	0.154271	0.149486	15040.158795	5.186436758	0.0527245306	2930.9431896	5.5175232277	0.0537078422	2.9925164031	0.187397232	5.526534673	0.050393022	26794.685832	3479.7481179
13	00Wh	a6787	0.015771	0.014632	22095.520877	3.5924845843	0.0816209074	548.43531828	3.5398362154	0.1004795077	2.904909237	0.1564106826	6.518510333	0.027310905	41853.426422	7612.7693365
14	00c4	a6787	0.005662	0.005392	18404.673511	2.2299212567	0.1204528647	175.1047228	2.0377540294	0.1868550944	2.9020819256	0.1475377515	6.192562042	0.031090868	57760.396984	8556.884327
15	00dX	a6787	0.003672	0.003594	64761.284045	3.1532657868	0.1455806463	158.41752224	2.4780707674	0.2503713842	1.8713054591	0.1999769375	5.376151059	0.036986315	52820.459958	5513.7002055
16	00hU	a6787	0.048605	0.045229	14492.950035	4.1402616729	0.0630350541	1985.1273101	5.0070111982	0.0635591177	2.9843519073	0.1726472132	6.149414721	0.034784313	28039.304587	4724.6899384
17	00io	a6787	0.154271	0.149486	13408.109514	4.5617257076	0.0579149264	2930.9431896	5.5175232277	0.0537078422	2.9925164031	0.187397232	5.526534673	0.050393022	26794.685832	3479.7481179
18	00k4	a6787	0.024906	0.023401	33713.604381	4.0513521517	0.0788851849	862.75701581	4.3887381308	0.094615322	1.9717039499	0.1705603671	5.153243677	0.032039008	7590.9377142	1405.1307324
19	00kF	a6787	0.015771	0.014632	34571.728954	3.5302990521	0.082603848	548.43531828	3.5398362154	0.1004795077	2.904909237	0.1564106826	6.518510333	0.027310905	41853.426422	7612.7693365
20	00m1	a6787	0.015771	0.014632	23393.166323	4.2284372739	0.0674775692	936.23271733	4.3231528318	0.0760167902	3.1440253227	0.1463112114	6.535877548	0.027486082	38162.989735	7019.017112

Figura 5.3: Tabla de datos de pacientes con los valores para generar las probabilidades de cada acontecimiento

### 5.1.6 Paso 5: Asignar las probabilidades de mortalidad

Para este estudio fueron aplicadas las tasas de mortalidad procedentes de las estadísticas nacionales” del Reino Unido (Office for National Statistics, 2014). No obstante, antes de asignar a cada paciente una probabilidad de muerte específica según su edad y sexo, se les restan a las tasas de mortalidad total las tasas de mortalidad por EPOC (Ruigómez, et al., 2001) y por la insuficiencia cardiaca (Teng, et al., 2010). Esto se debe a que se modelarán las defunciones debidas directamente a estas causas y, por tanto, si aplicáramos la tasa de mortalidad total estaríamos duplicando las muertes por estas causas específicas al incluirse dentro de la mortalidad total.

Ya que aplicamos las tasas de mortalidad procedentes de las estadísticas nacionales como probabilidades de mortalidad, podemos suponer un alto grado de precisión al tratarse de grandes poblaciones. Debido a este nivel de precisión, se puede justificar no tener que modelar la incertidumbre en las probabilidades de morir. Estas probabilidades están detalladas en el apéndice 7.

Por tanto, los parámetros usados para simular tiempo hasta la muerte son los únicos en el modelo para los cuales asumimos que son exactos y no precisan la incorporación de incertidumbre.

### 5.1.7 Paso 6: Asignar las probabilidades de cada acontecimiento

Este paso ha sido descrito dentro del paso 4 ya que no solo se ha explicado cómo se calculan las probabilidades (usando datos y luego modelos de regresión), se ha explicado cómo se vinculan los resultados de los modelos a cada paciente (a través de las características de cada paciente) lo cual se observa en la tabla de datos con las variables “XBO\_hf” etc., (véase Figura 5.3).

No existe una tabla de datos con las probabilidades asignadas a cada paciente ya que se genera un valor aleatorio con cada simulación, tal como se describe en el ejemplo anterior (véase sección 4.7 y Figura 4.9), y luego se usa la probabilidad generada para simular el tiempo hasta el suceso.

### **5.1.7.1 Letalidad: asignar el riesgo de morir debido al acontecimiento**

Cuando ocurre un acontecimiento se le aplica el riesgo de muerte debida al mismo acontecimiento (la letalidad). Se han conseguido dos probabilidades a partir de la literatura. Para la muerte por EPOC/asma (exacerbación) se le aplica un riesgo del 15.6% con un intervalo de confianza del 10.9% al 20.3% (Hoogendoorn, et al., 2011). Se puede estimar el error estándar de esta probabilidad según el intervalo de confianza y así genera un valor aleatorio alrededor del 15.6% para así tener en cuenta la incertidumbre de esta probabilidad. Para la insuficiencia cardiaca se usa un riesgo del 8.2% (Teng, et al., 2010), lo cual viene de una población de 4812 por tanto se puede estimar un error estándar del 0.4%. El proceso de generar aleatoriamente una muerte debida a cada acontecimiento se ha descrito en la sección 3.7.

### **5.1.8 Paso 7: Definir escenarios de riesgo asociado con la exposición a cada opción terapéutica**

Para realizar la simulación se modela una cohorte de pacientes no expuestos a ningún tratamiento. Es preciso hacer esto, no solo como paso esencial del proceso de simulación, sino porque proporciona un grupo de comparación para así evaluar los impactos netos de las opciones terapéuticas.

A esta cohorte se le aplican un conjunto de riesgos relativos (uno por cada acontecimiento de interés) que determinan el efecto de la opción terapéutica.

Debido a que latanoprost no tiene absorción y no afecta a los receptores beta-adrenérgicos como timolol, se asume que con latanoprost no existe ningún impacto sobre los riesgos como la EPOC o la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, podemos asignar riesgos relativos de 1.0 con errores estándares de 0 ya que no tenemos duda sobre el riesgo relativo asignado.

Para timolol hay evidencia de riesgo debido a su absorción sistémica y al efecto bloqueante de receptores beta-adrenérgicos. Varias autores describen el posible efecto de timolol sobre la EPOC/asma y sobre la insuficiencia cardiaca (Avorn, et al., 1993) (Confalonieri, et al., 1991) (Diggory & Franks, 1994) (Hugues, et al., 1992) (Monane, et al., 1994) (Stewart & Garrison, 1998). No obstante, a pesar de esta

opinión existe poca información que cuantifique la asociación entre timolol y estos acontecimientos dañinos.

### EPOC y asma

A pesar de que estas dos enfermedades son diferentes, ambas tienen en común la bronco constricción y, por tanto, cualquier fármaco que aumente la bronco constricción, como los beta-bloqueantes, podría exacerbar tanto el asma como la EPOC. Es posible que el uso de timolol aumente el riesgo de nuevos casos de asma. En cambio, resulta poco creíble que se asocie con un aumento del riesgo de casos incidentes de la EPOC puesto que el inicio de la EPOC se debe, principalmente, al uso crónico del tabaco. No obstante, podría asociarse con un pequeño adelanto del diagnóstico debido a la bronco constricción. Por lo tanto, para este ejemplo se supone que timolol puede asociarse tanto con la incidencia como con la exacerbación del asma y EPOC, aunque es más lógico que el efecto principal de timolol sea sobre la exacerbación de las dos enfermedades. Se puede investigar la importancia que tiene el suponer que puede haber un efecto sobre la incidencia del asma y de la EPOC al realizar una simulación en que se supone ningún efecto sobre los casos incidentes (fijar el riesgo relativo a 1.0 y su error estándar a 0.0).

Un estudio realizado por Huerta et al investigó el efecto de los beta-bloqueantes, y otros agentes para el glaucoma, sobre la incidencia del asma (Huerta, et al., 2001). A pesar de que los intervalos de confianza incluyesen 1.0 (posible efecto nulo), la evidencia apoya la hipótesis de un efecto causal de timolol sobre el riesgo del asma. Por ejemplo, el efecto se concentra en el uso de corta duración y reciente ( $RR=2,1$  durante el primer mes) comparado con el riesgo por el uso de larga duración ( $RR=1.1$ ). Además, el efecto entre los usuarios actuales de otros agentes es potencialmente nulo ( $RR=1.0$ ). Los autores concluyen que no observaron un “incremento importante de riesgo de asma” asociado a los medicamentos para el glaucoma.

Por tanto, y con el fin de modelar el riesgo de desarrollar el asma o la EPOC, hay que justificar una aproximación pragmática. El artículo de Huerta et al, mientras es sugestiva de una relación causa-efecto indica que el aumento de riesgo es moderado y de corta duración. Es factible modelar un aumento de riesgo temporal, pero añade un nivel de complejidad probablemente innecesario. Por tanto, se podría suponer el aumento de riesgo general de incidencia de asma ( $RR=1.1$ ; IC 95%: 0,7 – 1,5) que se compone del periodo inicial de alto riesgo y del periodo posterior de menor aumento.

Otra aproximación sería de suponer que no hay un aumento de riesgo de debutar con asma o EPOC ya que si es que hay es muy leve y tal como se ha explicado es probable que la acción sistémica de timolol tenga un mayor efecto sobre un aumento de riesgo de exacerbación.

En cuanto al riesgo relativo de la exacerbación de asma y EPOC se tomará el resultado publicado por Avorn et al (Avorn, et al., 1993).

### Insuficiencia cardiaca

Mientras que la opinión clínica apunte hacia un aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca de timolol tópico, no se han publicado resultados cuantitativos sobre el posible riesgo relativo (Alward, 1998) (Stewart & Garrison, 1998). Algunas publicaciones indican peor función cardiaca pero no demuestran el impacto sobre un eventual acontecimiento (Alward, 1998). Una posible aproximación es usar las bases de datos de acontecimientos adversos como el AERS de la FDA americana o la base de datos europea EUDRAVIGILANCE sobre notificación de sospechas de reacciones adversas (EMA, 2012). Un análisis de la AERS realizada por Pharmacia para la solicitud de clasificación de primera línea en el 2002 dio un PRR (*Proportional Reporting Ratio*) de timolol vs. Latanoprost de 1,33. Este valor podría usarse como una aproximación de RR para guiar el modelaje de una situación hipotética, asumiendo un límite inferior de 1,0, con la finalidad de calcular el error estándar.

La estimación de riesgo relativo (1,33) carece de rigor científico y no sería adecuada para usarse en una evaluación formal para ser presentada ante las autoridades sanitarias; aquí sólo se usa para ejecutar un ejemplo de daños comparativos. Los resultados de las bases de datos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas tienen padecen problemas por la falta de un denominador natural y por la subjetividad de reportar los acontecimientos; es probable que los médicos que podrían informar del acontecimiento no sospecharían que un caso de insuficiencia cardiaca podría deberse al uso de timolol sobre todo por el hecho de tratarse de gotas oculares. Por lo tanto, si se tratara de una evaluación formal, y debido a la comprobada falta de evidencia cuantitativa, se tendría que realizar un estudio con tal de estimar el riesgo relativo; esto podría hacerse a través de estudios de campo (p.ej., caso-control) o a través de las bases de datos como THIN, CPRD o BIFAP en España.

**Tabla 5.3: Resumen del escenario de exposición – “Comparación de daños”**

	Asma/EPOC Incidencia	Asma/EPOC Exacerbación	Insuficiencia cardíaca Incidencia	Insuficiencia cardíaca Exacerbación
Timolol	1,0	1,47 (1,04-2,09)	1,33 (1,0-2,02)	1,33 (1,0-2,02)
Latanoprost	1,0	1,0	1,0	1,0

### **5.1.9 Paso 8: simulación de la cohorte de pacientes no expuestos**

Los pasos 1 a 6 han proporcionado la creación de un conjunto de pacientes con toda la información necesaria para ejecutar la simulación de su experiencia a lo largo de un año. Al no aplicar riesgos relativos asociados a los presuntos efectos de las opciones terapéuticas esta simulación producirá los resultados que se esperarían en la cohorte de pacientes con glaucoma. El modelo que se ha descrito en la sección 4.3 cumple con los requisitos del paso 8: tener en cuenta los acontecimientos competitivos y la muerte; modelar la incerteza; poder ejecutar la simulación muchas veces para poder estimar la distribución de resultados debida tanto a la variabilidad estocástica como la incerteza de los parámetros. Se repite la simulación un total de 1000 veces. Además de estar descrito en la sección 4.3, se puede examinar el modelo en el programa de SAS que está detallado en el apéndice 8 conjuntamente con una descripción de cada paso del programa.

Esta cohorte sirve como punto de comparación ya que dará el número esperado de sucesos para la cohorte de pacientes. También, debido a que en este ejemplo se supone que la exposición a latanoprost no tiene asociación con los sucesos de interés, por la ausencia de absorción sistémica, la simulación de la cohorte no expuesta será la misma que la cohorte de latanoprost. Los resultados serán presentados en la sección 5.1.11.

### **5.1.10 Paso 9: simulación de las cohortes de pacientes expuestos a cada opción terapéutica**

Tal como se ha explicado en el Paso 8, se aplicarán los riesgos relativos para ajustar los riesgos de cada acontecimiento. Asimismo estos riesgos relativos también incorporan la incerteza en su estimación que se ha descrito como los intervalos de confianza en la Tabla 5.3. Una vez más se harán mil repeticiones de

la simulación para cuantificar la variabilidad en las estimaciones tanto debido a la incerteza de los riesgos relativos, como la de los riesgos de cada acontecimiento y la variabilidad estocástica.

### 5.1.11 Paso 10: Resultados y comparaciones

Se ejecutaron 1000 simulaciones de cada escenario de exposición. Cada simulación produce el número de acontecimientos que ocurren a lo largo de un año para un total de 17652 pacientes. Por lo tanto, con tal de proporcionar una interpretación más fácil de los resultados conviene aplicar un denominador más natural. En este caso se usa un denominador de 10.000 pacientes. Asimismo se ajustó el número de acontecimientos para que fuese equivalente a lo esperable a este denominador más pequeño. En las siguientes tablas se describen las frecuencias de los acontecimientos y la variabilidad generada por las 1000 simulaciones, expresada aquí en términos de la desviación estándar y por cuartiles.

**Tabla 5.4: número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes expuestos a latanoprost\***

	<b>Q1</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q3</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>
<b>Insuficiencia Cardíaca: incidencia</b>	52.69	56.65	60.62	56.83	5.75
<b>Insuficiencia Cardíaca: exacerbación</b>	35.12	37.96	41.36	38.1	4.89
<b>Insuficiencia Cardíaca: todo</b>	89.51	94.61	100.27	94.93	7.76
<b>EPOC/asma: incidencia</b>	2.83	3.97	5.1	4.09	1.6
<b>EPOC/asma: exacerbación</b>	104.8	110.47	116.13	110.78	8.1
<b>EPOC/asma: todo</b>	109.34	114.43	120.1	114.87	8.2
<b>Mortalidad: Insuficiencia Cardíaca</b>	6.8	7.93	9.63	8.32	2.24
<b>Mortalidad: EPOC/asma</b>	18.69	21.53	23.23	21.23	3.37
<b>Mortalidad: otras causas</b>	520.62	531.95	542.71	531.63	15.93
<b>Mortalidad: todas causas</b>	549.51	560.84	572.17	561.19	16.58

*\*equivalente a no estar expuesto a ningún tratamiento*

Tabla 5.5: número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes expuestos a timolol

	Q1	Mediana	Q3	Media	SD
<b>Insuficiencia 120ardiac: incidencia</b>	71.38	75.63	80.16	75.9	6.63
<b>Insuficiencia 120ardiac: exacerbación</b>	48.72	52.69	56.65	52.57	5.7
<b>Insuficiencia 120ardiac: todo</b>	122.08	128.6	134.26	128.47	9.2
<b>EPOC/asma: incidencia</b>	2.83	3.97	5.1	4.14	1.49
<b>EPOC/asma: exacerbación</b>	159.76	164.85	171.09	165.33	9.47
<b>EPOC/asma: todo</b>	163.72	169.39	175.62	169.47	9.63
<b>Mortalidad: insuficiencia cardiaca</b>	9.63	11.33	13.03	11.6	2.52
<b>Mortalidad: EPOC/asma</b>	28.33	31.16	33.99	31.28	3.92
<b>Mortalidad: otras causas</b>	521.19	533.08	543.85	532.34	17.06
<b>Mortalidad: todas causas</b>	563.68	575.57	587.47	575.21	17.83

La distribución debida tanto a la variabilidad estocástica de las simulaciones como por la incertidumbre de las estimaciones de riesgo puede verse también en el histograma del número de acontecimientos de exacerbaciones de la insuficiencia cardiaca.

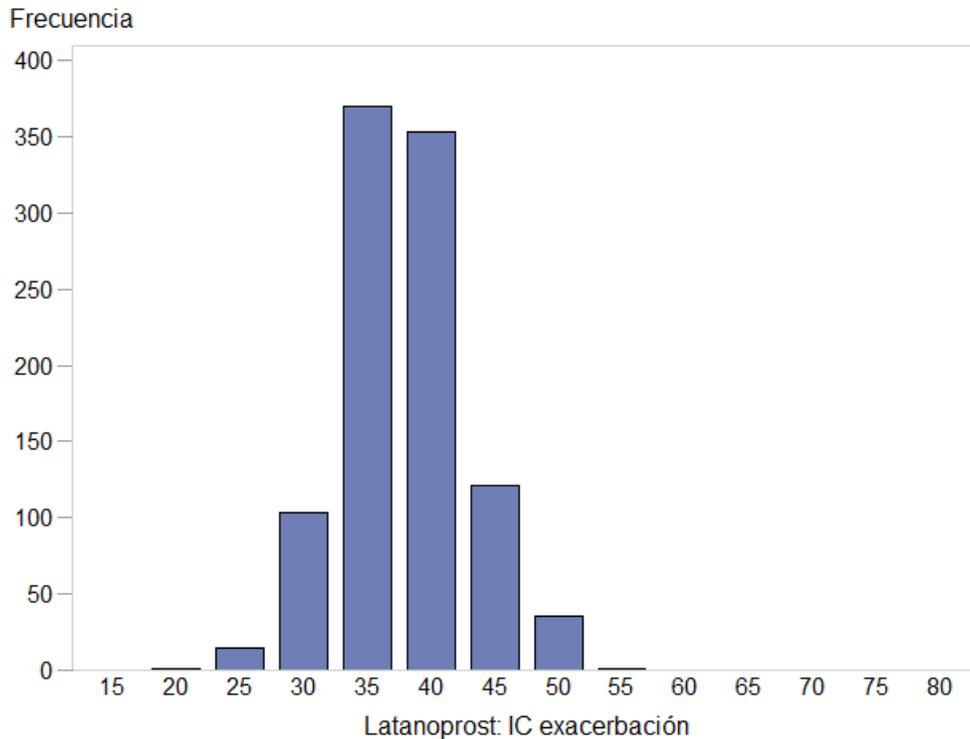
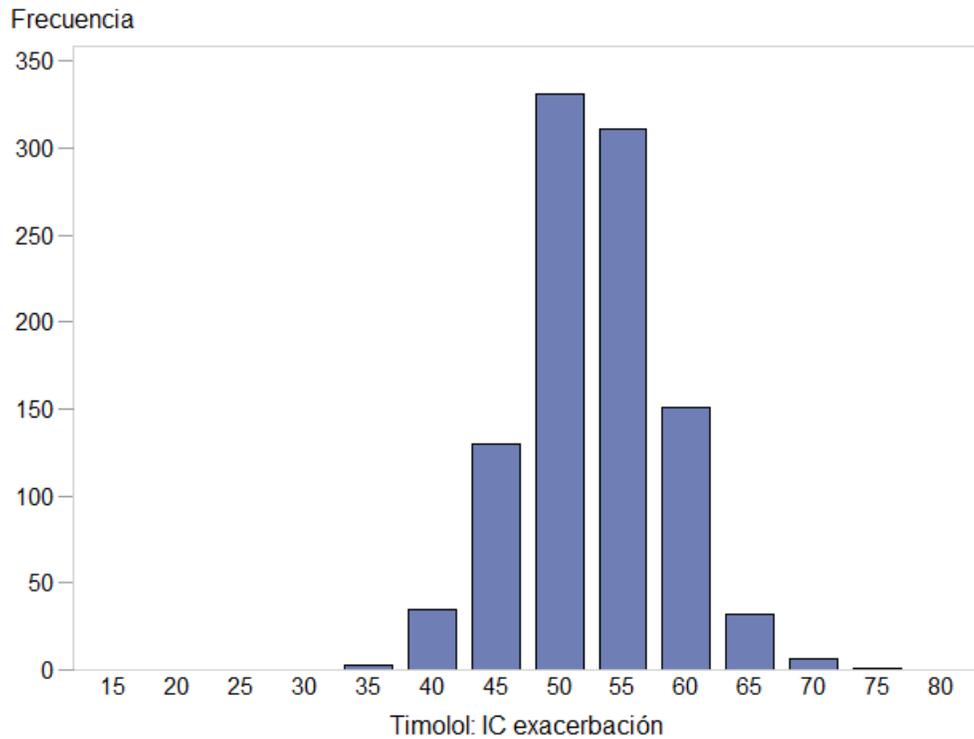
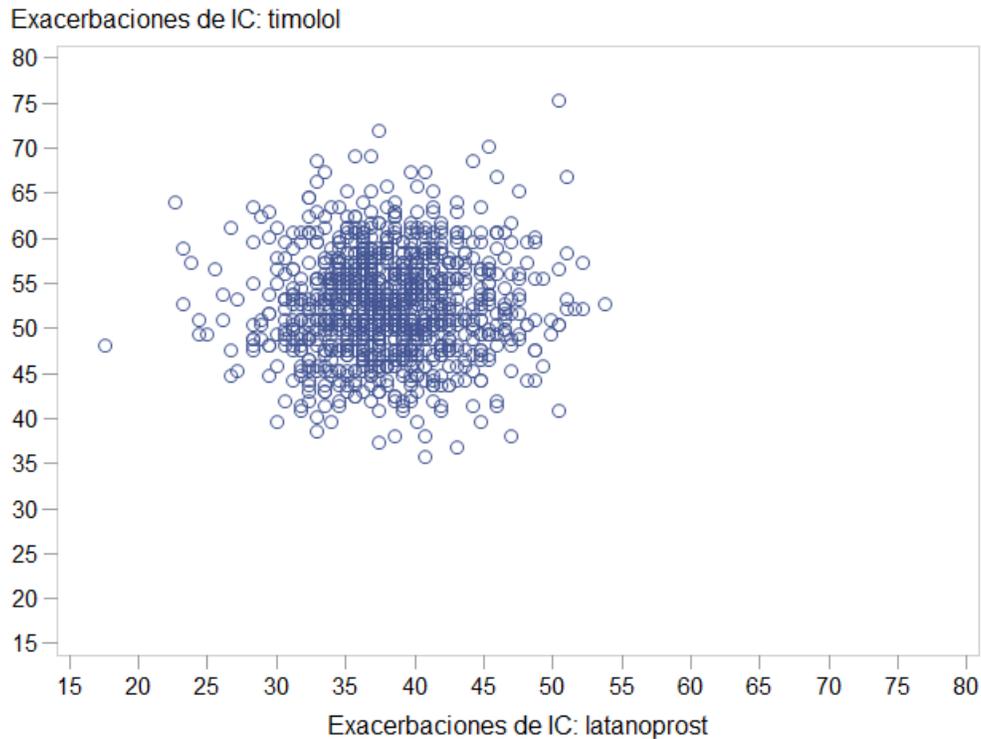


Figura 5.4: Histograma del número de exacerbaciones por insuficiencia cardiaca entre pacientes a los que se les administró latanoprost (equivalente al de los que no recibieron ningún tratamiento)



**Figura 5.5: histograma del número de exacerbaciones por insuficiencia cardiaca entre pacientes a los que se les administró latanoprost (equivalente al de los que no recibieron ningún tratamiento)**

Otra manera de representar los acontecimientos según los escenarios de exposición y la variabilidad es través de un gráfico tipo “scatter plot”:



**Figura 5.6: distribución de las frecuencias de acontecimientos (IC) para latanoprost y timolol**

A pesar de que los resultados presentados en las tablas anteriores, y descritos gráficamente para las exacerbaciones de la insuficiencia cardiaca, describan lo que se esperaría según los dos escenarios de exposición, no proporcionan una manera fácil de comparación. Por ejemplo, si quisiéramos poder cuantificar el número neto de acontecimientos tendríamos que presentar una resta entre los escenarios o bien entre una cohorte expuesta y la misma cohorte no expuesta. En este ejemplo la cohorte expuesta a latanoprost es la misma que la cohorte no expuesta por lo tanto la única comparación de interés es entre timolol y latanoprost.

La aproximación de realizar una comparación parte del hecho que se hayan realizado 1000 simulaciones para cada escenario. Por lo tanto, hay mil pares de resultados. De esta manera se resta el número de cada acontecimiento para la cohorte de latanoprost del mismo resultado de la cohorte de timolol.

$$\text{Diferencia}_{ij} = \text{Timolol}_{ij} - \text{latanoprost}_{ij}$$

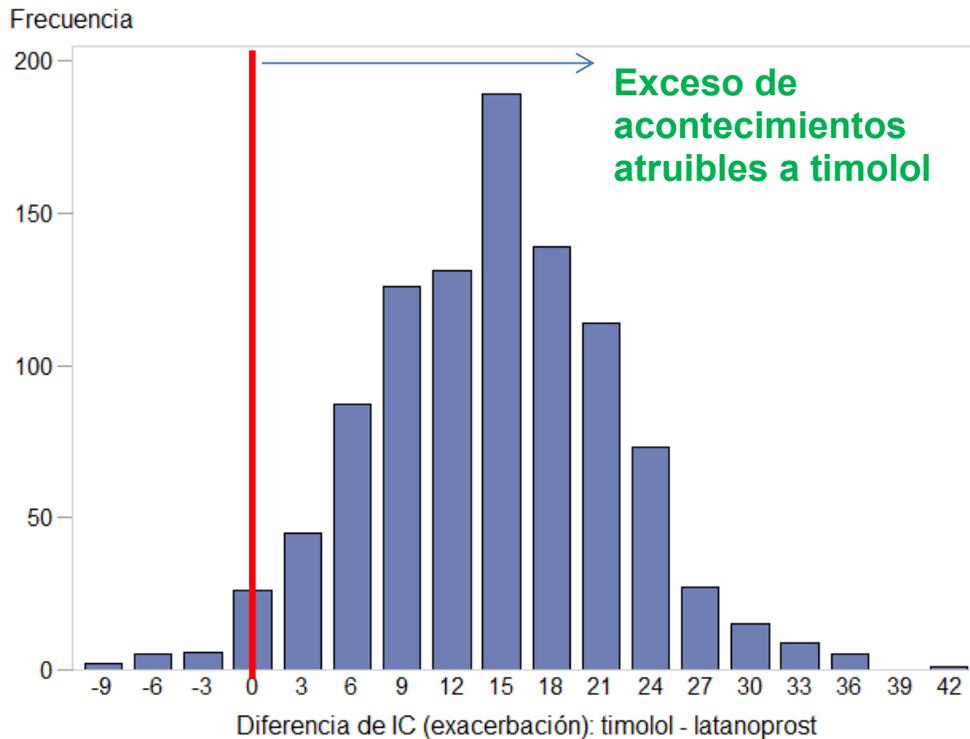
Donde “i” es la ejecución de la simulación (i= 1 a 1000) y “j” es el acontecimiento (exacerbación de EPOC etc.,)

Por lo tanto, una resta entre los escenarios de exposición que resulta en una diferencia positiva indicaría un número mayor de acontecimientos. Se propone evaluar las diferencias entre cada simulación en lugar de restar las medias de cada escenario puesto que la diferencia recogerá la variabilidad de los resultados de los dos escenarios. De esta manera, se investigan las diferencias entre los escenarios de exposición tal como se describe en la siguiente tabla.

**Tabla 5.6: diferencia entre timolol y latanoprost del número de acontecimientos a lo largo de un año entre 10.000 pacientes**

	<b>Q1</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q3</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>
<b>Diferencia en IC: incidencia</b>	13.03	18.69	24.93	19.07	8.98
<b>Diferencia IC: exacerbaciones</b>	9.63	14.73	19.26	14.47	7.41
<b>Diferencia IC: todos</b>	25.49	33.42	41.64	33.54	11.99
<b>Diferencia EPOC: incidencia</b>	-1.7	0	1.7	0.04	2.18
<b>Diferencia EPOC: exacerbaciones</b>	46.45	54.95	62.88	54.55	12.47
<b>Diferencia EPOC: todos</b>	46.45	54.95	62.88	54.59	12.64
<b>Diferencia mortalidad: IC</b>	1.13	3.4	5.67	3.27	3.43
<b>Diferencia mortalidad: EPOC</b>	6.8	10.2	13.6	10.05	5.17
<b>Diferencia mortalidad: otras causas</b>	-15.3	1.13	16.43	0.71	23.38
<b>Diferencia mortalidad: todas causas</b>	-2.27	14.73	31.16	14.03	24.52

Asimismo podemos examinar la distribución de la diferencia de las exacerbaciones por insuficiencia cardiaca entre timolol y latanotoprost.

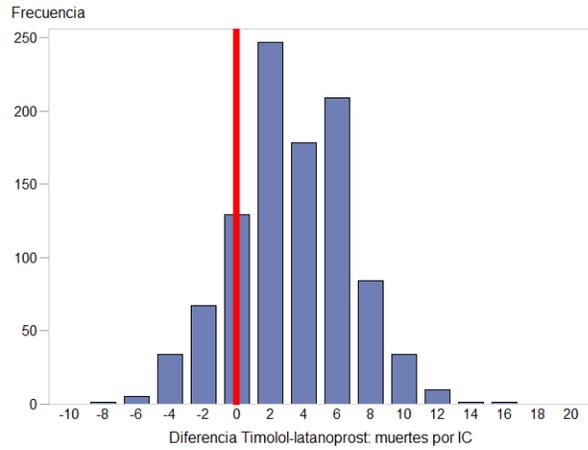


**Figura 5.7: Distribución de la diferencia de la frecuencia de acontecimientos de exacerbación de insuficiencia cardiaca entre timolol y latanoprost**

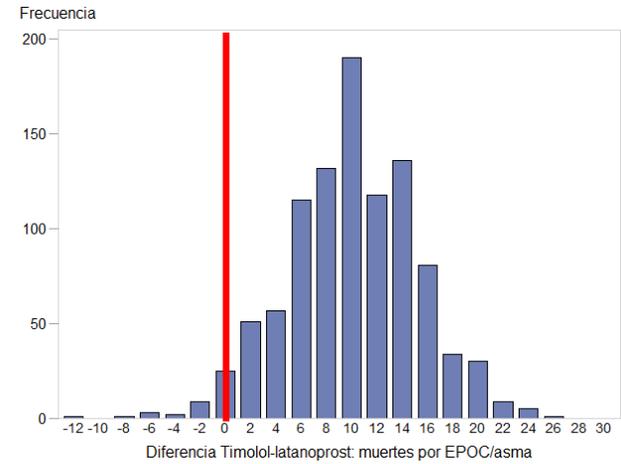
El histograma de la diferencia recoge la información útil de la diferencia de acontecimientos esperados entre los expuestos a timolol y los expuestos a latanoprost. La gráfica de la dispersión en dos dimensiones con la frecuencia por latanoprost en el eje “X” y la frecuencia por timolol en el eje “Y” (Figura 5.6) sólo tendría más interés si hubiera correlación entre las simulaciones; no la hay puesto que no se ha modelado ninguna influencia entre los escenarios de exposición.

Los siguientes histogramas muestran la diferencia en términos de mortalidad entre timolol y latanoprost. A pesar de que el histograma “c” de la Figura 5.8 no es necesaria para las inferencias del análisis, se ha incluido porque ayuda a entender cómo se llega a calcular la mortalidad total la cual queda representada en el histograma “d”. La Tabla 5.6 nos indica que, si se tratasen 10.000 pacientes con latanoprost en lugar de timolol, se podrían evitar unas 15 muertes cada año y el histograma “d” (Figura 5.8) proporciona la variabilidad sobre esta cifra.

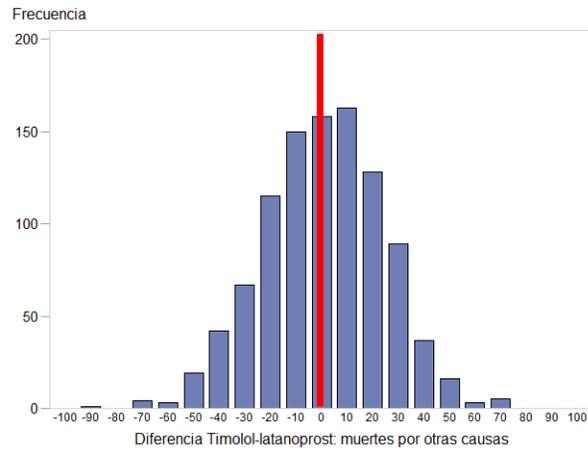
a) Diferencia de muertes por insuficiencia cardiaca



b) Diferencia de muertes por EPOC/asma



c) Diferencia de muertes por otras cosas



d) Diferencias de muertes por todas causas

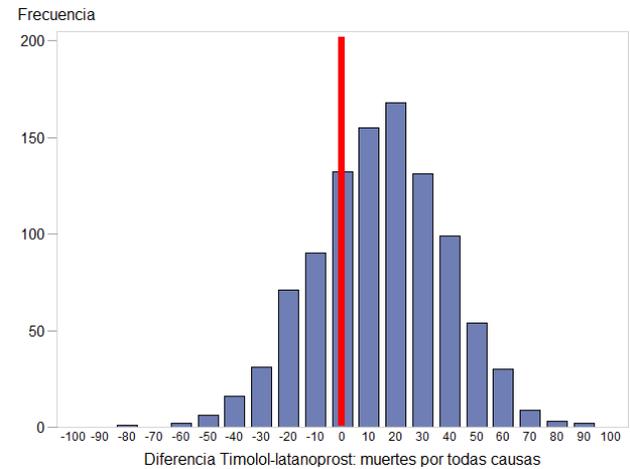


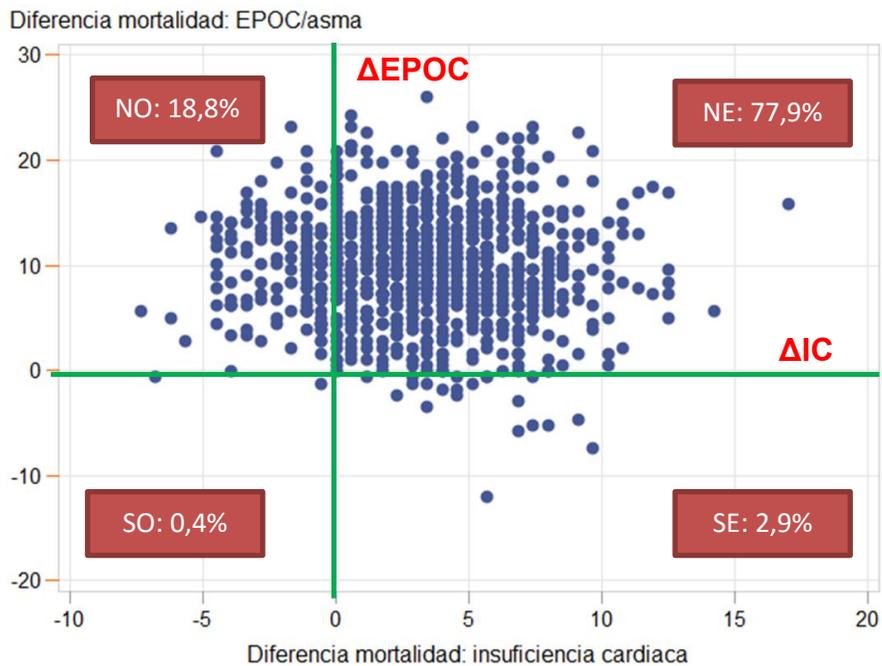
Figura 5.8: Histogramas de las diferencias entre timolol y latanoprost según la frecuencia de muertes y según la causa

Tal y como se ha descrito en la sección 5.1.8 no es concebible, según las suposiciones que sostienen este análisis, que timolol pueda demostrar un efecto protector para ningún de los acontecimientos. Por lo tanto, se podría pensar que la distribución de diferencias, observadas en los histogramas, entre timolol y latanoprost nunca debería incluir valores negativos por indicar un efecto protector (p.ej., menos muertes en pacientes con timolol). Sin embargo, el argumento aplicado a la distribución de la variabilidad de los riesgos relativos no es lo mismo que se aplica a la distribución de las diferencias. Las diferencias entre las frecuencias de cada acontecimiento tienen una distribución aleatoria. Por tanto, debido al azar puede haber diferencias negativas. Por esta razón se tienen que considerar todas las diferencias para calcular las estadísticas de la distribución (mediana, media) y no sólo los valores positivos.

No obstante, la consideración anterior resalta que una manera útil de considerar la dicotomía entre diferencias positivas y las negativas es a través del uso de probabilidades. Específicamente, podríamos examinar la probabilidad de que haya un aumento de acontecimientos asociado a la exposición a timolol. Por ejemplo, al considerar el histograma de la Figura 5.8 d la probabilidad que haya un aumento de mortalidad (por todas las causas) asociada a la exposición a timolol queda representada por la proporción de las 1000 simulaciones cuyas diferencias son positivas. En este caso, la probabilidad que haya un aumento de mortalidad asociado al uso de timolol es del 72%.

Por último, y con el objetivo de proporcionar resultados de interpretación útil y visual, se pueden usar una representación parecida al método “Razón Beneficio-riesgo incremental” descrito en la sección 0. Ese método permitiría crear un gráfico de las diferencias en las frecuencias de dos acontecimientos. Por ejemplo, podemos evaluar las diferencias entre timolol y latanoprost en términos de la mortalidad por EPOC/asma y la mortalidad por la insuficiencia cardiaca.

La distribución de variabilidad de la evidencia para los componentes de beneficio y de riesgo se halla sobre el plano beneficio-riesgo “PBR” lo cual es equivalente a plano coste-efectividad en la farmacoconomía. En el ejemplo, el cuadrante “nordeste” del PBR indica mayor número de muertes por EPOC/asma y mayor número de muertes por insuficiencia en el grupo de pacientes que reciban timolol. Dicho de otra moda, este cuadrante indica mayor beneficio-riesgo para latanoprost si solo consideramos estos dos acontecimientos. Tal como se observa la mayoría de la evidencia apunta a un mejor beneficio riesgo para latanoprost ya que la mayor parte de la nube cae dentro del cuadrante nordeste.



**NE:** latanoprost mejor: Timolol induce más acontecimientos de EPOC e IC que latanoprost  
**SO:** latanoprost peor: Timolol induce menos acontecimientos de EPOC e IC que latanoprost  
**NO:** latanoprost menos EPOC más IC: Timolol induce más acontecimientos de EPOC y menos de IC que latanoprost  
**SE:** latanoprost más EPOC menos IC: Timolol induce más acontecimientos de IC y menos de EPOC que latanoprost:

**Figura 5.9:** El plano beneficio-riesgo “PBR” en que se compara la diferencia del número de acontecimientos entre latanoprost y timolol

Cabe recordar que la nube es la representación gráfica de toda la incertidumbre de estos dos acontecimientos. A diferencia al método descrito en la Razón beneficio-riesgo incremental, se tiene en cuenta el tiempo sobre el cual ocurren los acontecimientos. También se puede representar la dispersión sobre los cuadrantes como probabilidades. Estas son las proporciones de la nube que cae en cada cuadrante. La probabilidad, por tanto, representa el peso de cada inferencia tal como se describe en la tabla siguiente. La conclusión de que la comparación de daños entre latanoprost es siempre mejor para latanoprost, en términos del impacto sobre la mortalidad específica, tiene una probabilidad de ser correcta de un 77,9%.

**Tabla 5.7:** conclusión probabilística sobre la comparación de daños entre timolol y latanoprost

Cuadrante	Interpretación	Probabilidad
NE	<b>Latanoprost mejor:</b> menos muertes por EPOC/asma y menos muertes por IC	77,9%
SE	<b>Incierto para latanoprost:</b> más muertes por EPOC/asma y menos muertes por IC	2,9%
SO	<b>Latanoprost peor:</b> más muertes por EPOC/asma y más muertes por IC	0,4%
NO	<b>Incierto para latanoprost:</b> menos muertes por EPOC/asma y más muertes por IC	18,8%

El motivo de presentar el gráfico anterior y la correspondiente tabla es el de proporcionar, y sopesar, métodos diferentes de representar los resultados de la simulación. A pesar de que para este escenario se suponen aumentos de riesgo tanto para la EPOC/asma como para la insuficiencia cardiaca, por tanto, no es de sorprender que se pueda concluir que habrá menos muertos al administrar latanoprost en lugar de timolol. No obstante, lo que demuestra es si la incertidumbre, debida a las estimaciones de los riesgos relativos y de riesgo de muerte debido directamente a cada causa, podría diluir el supuesto aumento de riesgo. Si la dispersión de la evidencia, representada por la nube de puntos, estuviera distribuida sobre los cuatro cuadrantes concluiríamos que el aumento de riesgo asociado a timolol no se traduce en un impacto sobre la mortalidad.

Conclusión del estudio 1: daño comparativo

En este ejemplo se ha demostrado cómo se pueden representar los efectos netos y cómo se puede llegar a interpretaciones probabilísticas. Precisamente, según los riesgos relativos que describen los escenarios de exposición, se concluye que la probabilidad que latanoprost sea mejor que timolol en términos de mortalidad es del 78%. En general se podría esperar, a lo largo de un año, unos 15 muertos menos al administrar latanoprost que timolol por cada 10.000 pacientes tratados.

Ya que se ha supuesto que latanoprost es siempre mejor que timolol en el ejemplo siguiente se investigará un escenario en que uno de los efectos es beneficioso para latanoprost y el otro es dañino.

## **5.2 Estudio 2: evaluación de riesgos y beneficios hipotéticos de latanoprost versus timolol**

Seguimos con la suposición que latanoprost no tiene ningún impacto sobre los acontecimientos sistémicos. Por lo tanto, en lugar de considerar un exceso de riesgo asociado a latanoprost, vamos a suponer que timolol tiene un efecto protector para la insuficiencia cardiaca y este efecto protector se pierde al reemplazar timolol por latanoprost. Esta suposición no es, en absoluto, descabellada dado que aunque es bien conocido que los beta-bloqueantes tienen un efecto inotrópico negativo (que puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca aguda especialmente a corto plazo), tienen por otro lado el beneficio de reducir las compensaciones neurohumorales del sistema nervioso simpático que se sabe son deletéreas a largo plazo para el miocito y se ha demostrado que prolongan la supervivencia (Chatterjee, et al., 2013). Pero obviamente, estos efectos beneficiosos están demostrados con la administración sistémica de beta-bloqueantes y no con la administración tópica, por tanto, el planteamiento es puramente hipotético y con la finalidad de probar la metodología que se propone. La cuestión en términos del balance beneficios y riesgos es por lo tanto si el beneficio de latanoprost al reducir el número de casos de EPOC/asma quede contrarrestado por el aumento del número de casos de insuficiencia cardiaca en comparación con timolol.

Usamos la misma cohorte de pacientes creada para el ejemplo previo. Asimismo, los riesgos de cada acontecimiento, las tasas de mortalidad y el riesgo de morir a causa del acontecimiento son los mismos. La única diferencia son los riesgos relativos que definen los escenarios. En este ejemplo se usa el riesgo relativo de Monane et al y que ha sido comentado previamente en la sección 5.1.8 (Monane, et al., 1994).

**Tabla 5.8: Resumen del escenario de exposición – “Riesgo-beneficio”**

	Asma/EPOC Incidencia	Asma/EPOC Exacerbación	Insuficiencia cardiaca Incidencia	Insuficiencia cardiaca Exacerbación
<b>Timolol</b>	1,0	1,47 (1,04-2,09)	0.85 (0,71-1,0)	0.85 (0,71-1,0)
<b>Latanoprost</b>	1,0	1,0	1,0	1,0

Dado que, como se ha observado en el ejemplo anterior, lo más informativo es estudiar las diferencias entre los escenarios de exposición, en el ejemplo actual lo enfocaremos directamente a las diferencias entre las dos opciones terapéuticas.

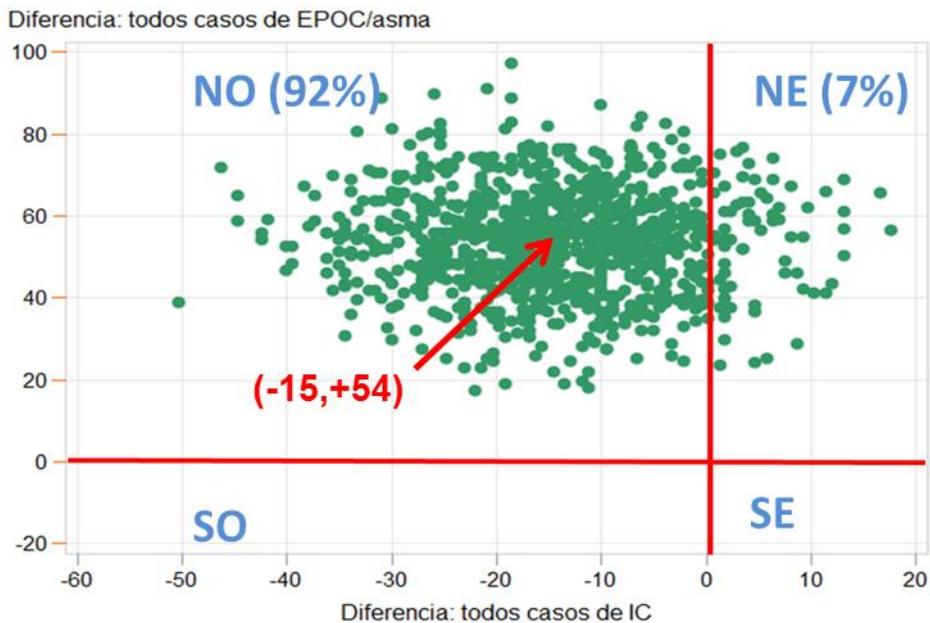
**Tabla 5.9: Diferencia\* entre timolol y latanoprost de las frecuencias de acontecimientos durante un año para 10.000 pacientes**

	Q1	Mediana	Q3	Media	SD
<b>Diferencia en IC: incidencia</b>	-14.16	-8.50	-3.40	-8.76	7.81
<b>Diferencia IC: exacerbaciones</b>	-9.63	-5.67	-1.70	-5.87	6.49
<b>Diferencia IC: todos</b>	-21.53	-14.73	-7.93	-14.63	10.45
<b>Diferencia EPOC: incidencia</b>	-1.70	0.00	1.13	-0.03	2.18
<b>Diferencia EPOC: exacerbaciones</b>	45.32	54.38	62.88	54.22	12.45
<b>Diferencia EPOC: todos</b>	45.32	54.38	62.88	54.19	12.71
<b>Diferencia mortalidad: IC</b>	-3.40	-1.13	1.13	-1.16	2.99
<b>Diferencia mortalidad: EPOC</b>	6.23	10.20	13.60	10.09	5.50
<b>Diferencia mortalidad: otras causas</b>	-13.60	1.13	15.30	0.83	22.43
<b>Diferencia mortalidad: todas causas</b>	-5.67	9.63	25.21	9.76	23.43

\*Diferencia =Timolol - Latanoprost

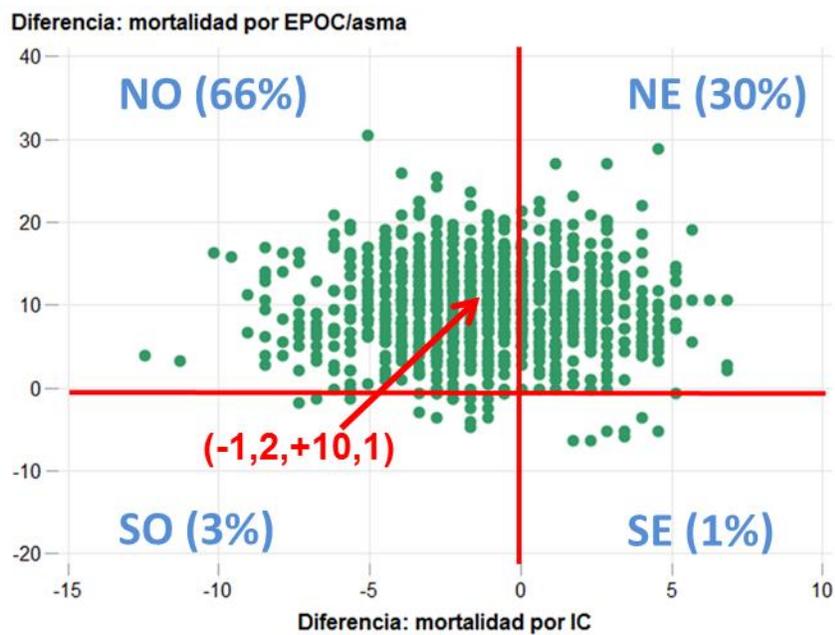
Los resultados de las mil simulaciones representadas en la tabla indican que se podrían esperar unos 15 casos menos de insuficiencia cardiaca a lo largo de un año al administrar timolol a la cohorte de 10.000 pacientes. Esta ventaja se pierde al administrar latanoprost, pero a cambio de una reducción de unos 54 casos de exacerbaciones de EPOC y asma. Esto indicaría que el balance beneficios y riesgo de latanoprost comparada con timolol sigue positivo. Esta observación supone que una exacerbación de insuficiencia cardiaca equivale una exacerbación de EPOC en términos de gravedad y de gasto sanitario, lo cual resalta que este método se limita a contar los acontecimientos esperable, aunque

posteriormente sería posible aplicar ponderaciones tal como se ha explicado en la secciones 1.2.3 & 2.5. No obstante, la afirmación que el balance de latanoprost comparado con timolol es positivo no tiene en cuenta la incertidumbre de las estimaciones. Por tanto, deberíamos examinar la dispersión de los resultados a través de su representación gráfica en un plano de riesgos (Figura 5.10). Como se ha explicado anteriormente, el cuadrante nordeste indica que un mayor número de EPOC e insuficiencia cardiaca con timolol respecto a latanotprost (latanoprost es mejor). Los otros cuadrantes representante balances diferentes en términos de los números de acontecimientos. Se observa que la mayor parte de la evidencia apoya que con timolol hay más casos de EPOC/asma, pero menos casos de insuficiencia cardiaca. Además, se puede calcular la proporción de puntos que caen en el cuadrante noroeste la cual nos da la probabilidad de aceptar esta inferencia. Puesto que 924 de las 1000 estimaciones caen en el cuadrante noroeste, la probabilidad de aceptar la inferencia es del 93%.



**Figura 5.10: Resultados de mil simulaciones de las diferencias (timolol-latanoprost) en los números de acontecimientos por EPOC/asma y por la insuficiencia cardiaca**

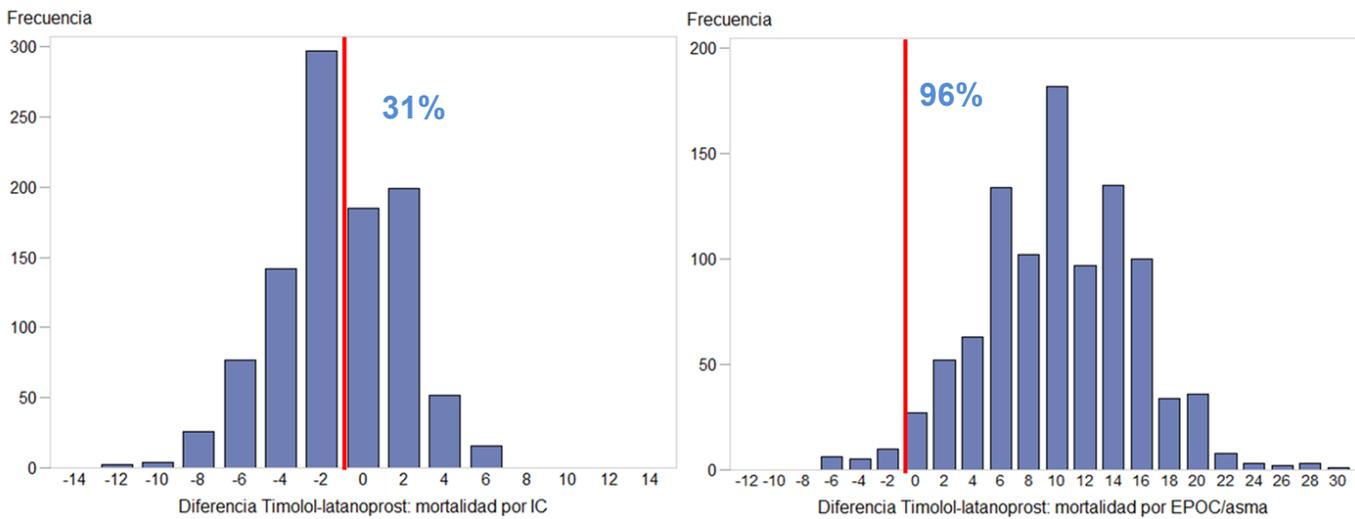
A pesar de que la figura y la cuantificación de la probabilidad sugieren que la incertidumbre convertida en variabilidad no reduce la firmeza de la inferencia anterior, también resalta el problema de la comparación entre acontecimientos diferentes, dado que para que la comparación sea correcta debe aceptarse que las consecuencias sanitarias (en términos de salud, mortalidad y uso de recursos) es la misma para una exacerbación del asma-EPOC que para una de insuficiencia cardiaca. En el caso de que las consecuencias de los acontecimientos no fueran equivalentes, se tendrían que aplicar utilidades o umbrales de aceptabilidad u otro indicador que ayudaría a la comparación es considerar el impacto neto sobre la mortalidad de los acontecimientos, aunque esto sería un aspecto parcial del problema. La comparación en términos de mortalidad se describe en la Figura 5.11



**Figura 5.11: Resultados de mil simulaciones de las diferencias (timolol-latanoprost) en el número de muertes por EPOC/asma y por insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con timolol vs latanoprost**

La Figura 5.11 demuestra la dispersión de las mil simulaciones según las diferencias, entre timolol y latanoprost, del número de muertes por EPOC/asma e insuficiencia cardiaca. Según el escenario de riesgos relativos esperaríamos que latanoprost fuese mejor que timolol para la EPOC/asma, pero peor para el riesgo de la insuficiencia. Esto se traduciría a diferencias positivas de muertes por EPOC/asma durante el seguimiento y diferencias negativas de los números de muertos por la insuficiencia cardiaca.

Por lo tanto, esperaríamos que la simulación concentrara los resultados en el cuadrante noroeste. Esta vez la proporción de resultados, o puntos, en el cuadrante noroeste es del 66%. Si se compara con la anterior probabilidad calculada para las diferencias entre los acontecimientos (93%) vemos que la incertidumbre asociada al riesgo de morir por el acontecimiento tiende a diluir la certeza de la inferencia. De hecho, al observar los histogramas de las diferencias de EPOC/asma y de la insuficiencia cardiaca el efecto beneficioso del timolol al reducir el riesgo de la insuficiencia cardiaca, no se traduce en una reducción equivalente de la mortalidad. No obstante, la ventaja asociada a latanoprost de reducir el número de casos por EPOC/asma se mantiene al considerar la mortalidad por esta causa.



**Figura 5.12: Distribución de las diferencias de los números de acontecimientos (timolol –latanoprost)**

Conclusión del estudio 2: riesgo beneficio

La conclusión de este segundo ejemplo que examina el balance de riesgos y beneficios, que considera como riesgo un aumento de un acontecimiento y como beneficio la reducción de otro, es que el beneficio de latanoprost (reducción del riesgo de exacerbación de EPOC/asma) no queda contrarrestado al perder el efecto protector que conlleva el uso de timolol, siempre que se asuma que las consecuencias sanitarias de las exacerbación de la EPOC sean equivalentes a las consecuencias de la insuficiencia cardiaca. Además de considerar los resultados presentados, el balance positivo para latanoprost queda claro al considerar el impacto sobre la mortalidad global: entre 10.000 pacientes pueden esperarse unos 10 muertos (Tabla 5.9) más al año con timolol y la probabilidad de que hay un exceso de muertes con esta opción terapéutica es del 66%.

El hecho que el efecto dañino no contrarreste el efecto beneficioso lleva a otra manera de representar el balance de beneficio-riesgo a través de un análisis de sensibilidad. Específicamente, se podría buscar el nivel de aumento de riesgo que contrarrestaría el efecto beneficioso. Esto podría realizarse al repetir las simulaciones con riesgos relativos para el efecto dañino cada vez más grandes. Si el nivel del aumento que contrarrestaría el efecto beneficio queda lejos de lo que se podría suponer entonces la conclusión de un balance positivo de beneficio a riesgo quedaría reforzada.

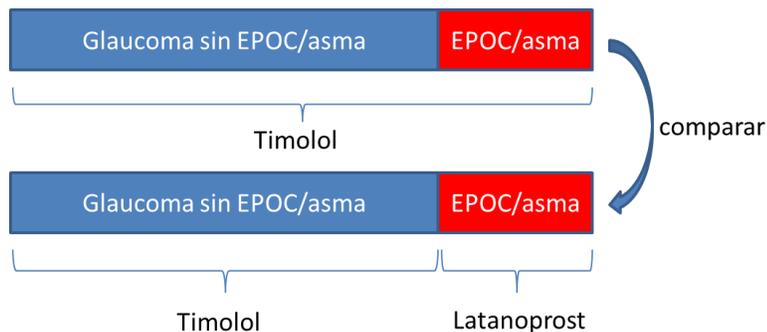
### **5.3 Estudio 3: Predicción del impacto de una contraindicación**

Se ha descrito en la sección 4.8 que el esfuerzo de minimizar el impacto del riesgo al nivel poblacional a través del uso de una medida reguladora como la contraindicación no está exento de problemas puesto que normalmente implica la sustitución de un tratamiento por otro. Específicamente, la opción alternativa no carece de riesgos y puede que sea menos eficaz que la opción contraindicada. Por lo tanto, existe la necesidad de estimar el efecto neto de una posible contraindicación para así estimar si podría resultar en menos acontecimientos dañinos. Esta estimación se realiza al aplicar la simulación para modelar exposición a las distintas opciones terapéuticas a la población de pacientes según sus características.

En el ejemplo descrito en la sección 5.2 (estudio 2) se suponía que timolol podría reducir el riesgo de la insuficiencia cardiaca pero a la vez podría aumentar el riesgo de padecer una exacerbación por

EPOC/asma. Por lo tanto, podríamos estimar el efecto neto de contraindicar timolol entre los pacientes con EPOC/asma; a estos se les priva el efecto – hipotético – protector contra la IC. Según las características de la población de pacientes tratados por glaucoma, la prevalencia de EPOC o asma era del 15,7% (n=2775). Si a estos pacientes se contraindicara el timolol, se les administraría latanoprost. La comparación pues es entre administrar timolol a todos los pacientes y la de administrar timolol a solo los pacientes sin la contraindicación y administrar latanoprost a aquellos en los que esté contraindicado. Así se dividirá la población de 17.932 pacientes de glaucoma en los 14.877 sin EPOC/asma y el restante de 2.775 pacientes con historia de estas condiciones.

Para estimar el impacto de la contraindicación se realizaron 1000 simulaciones de en la población sin EPOC/asma aplicando el escenario de exposición a timolol y luego se hicieron otras 1000 simulaciones en la población con EPOC/asma aplicando el escenario de exposición a latanoprost. Entonces se sumaron los resultados de las simulaciones de cada escenario. Por ejemplo, se suman los resultados de la primera simulación entre la población con EPOC/asma a la primera simulación hecha en la población sin EPOC/asma. Así el número de acontecimientos proceden de la misma población. Este ejemplo se representa en la Figura 5.13:



**Figura 5.13:** representación gráfica del escenario de contraindicación

Por lo tanto, la simulación proporciona una estimación del impacto neto de la contraindicación y resalta el principio de que la contraindicación conlleva su propio riesgo (el del medicamento alternativo además de la posible reducción de beneficios), lo cual se obvia con frecuencia.

La Tabla 5.10 describe las diferencias que pueden esperarse entre administrar timolol a todos los pacientes (sin contraindicación) y administrar timolol sólo a los que no tengan EPOC o asma. Los resultados son los números de acontecimientos que se esperaría a lo largo de un año en una población de 10.000 pacientes con glaucoma. Un número negativo representa una reducción de los acontecimientos con la contraindicación.

**Tabla 5.10: Efecto neto de la contraindicación en una población de 10.000 pacientes durante un año**

	Media	SD	Q1	Mediana	Q3
<b>Diferencia*: IC</b>	2.73	10.22	-3.97	2.83	9.63
<b>Diferencia: EPOC/asma</b>	-54.04	12.72	-62.60	-53.82	-45.32
<b>Diferencia: muertes por IC</b>	1.48	5.21	-1.70	0.57	2.83
<b>Diferencia: muertes por EPOC/asma</b>	-11.15	6.90	-14.16	-10.20	-6.80
<b>Diferencia: muertes por todas causas</b>	-9.59	25.49	-27.19	-9.06	7.93

\*: *contraindicación: timolol está contraindicado para pacientes con EPOC o asma.*

\*: *diferencia de número de acontecimientos en 10.000 pacientes administrados timolol y 10.000 administrados timolol solo si no tienen EPOC/asma, un número negativo indica un beneficio neto al imponer la contraindicación*

Por lo tanto, en la población de 10.000 pacientes se espera evitar unos 54 acontecimientos por EPOC/asma a cambio de un aumento de unos 3 acontecimientos por la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, parece que el impacto neto de la contraindicación es positivo. Además, estos acontecimientos se traducen en una reducción neta de unas 9 muertes al año y la probabilidad que haya menos muertes es del 63% (Tabla 5.11).

Tabla 5.11: Probabilidades de que hay menos acontecimientos dañinos debido a la contraindicación

Acontecimiento	Probabilidad de que hay menos acontecimientos debido a la contraindicación	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
<b>EPOC/asma: casos nuevos</b>	44.4%	41.3%	47.5%
<b>EPOC/asma: exacerbaciones</b>	100.0%	100.0%	100.0%
<b>EPOC/asma: todo</b>	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Insuficiencia cardiaca: casos nuevos</b>	42.4%	39.3%	45.5%
<b>Insuficiencia cardiaca: exacerbaciones</b>	39.2%	36.2%	42.2%
<b>Insuficiencia cardiaca: todo</b>	39.7%	36.7%	42.7%
<b>Mortalidad: EPOC/asma</b>	97.1%	96.1%	98.1%
<b>Mortalidad: Insuficiencia cardiaca</b>	39.0%	36.0%	42.0%
<b>Mortalidad: otras causas</b>	48.0%	44.9%	51.1%
<b>Mortalidad: todas causas</b>	62.7%	59.7%	65.7%

La incertidumbre que se observa en los histogramas siguientes; parecen apoyar la inferencia que la contraindicación sería positiva.

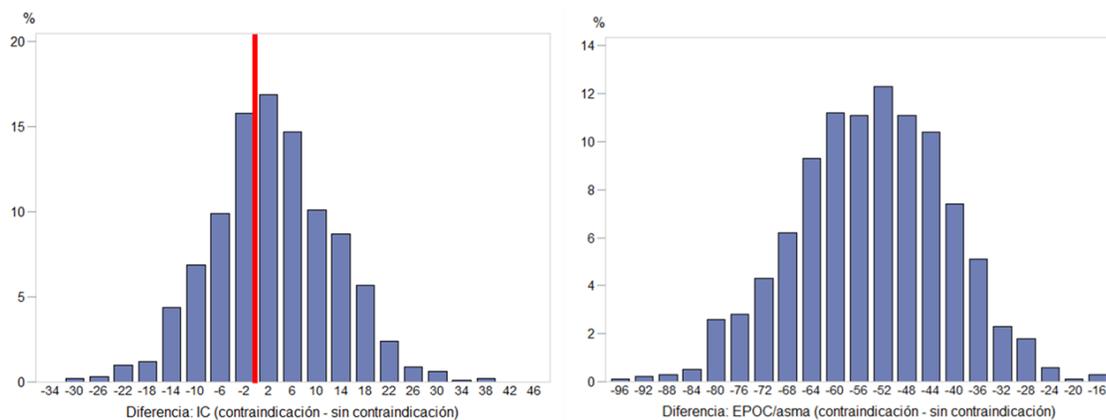


Figura 5.14: Diferencia del número de acontecimientos al imponer una contraindicación

### Conclusión estudio 3: contraindicación

Parece que una contraindicación de timolol para los pacientes con historia de EPOC/asma tendría un impacto positivo en la población de pacientes con glaucoma. Este ejemplo demuestra cómo se puede usar la simulación para ayudar en la toma de decisiones sobre esta intervención al proporcionar una herramienta que permite la predicción del efecto de la decisión y, asimismo, proporciona la probabilidad de que el efecto neto sea positivo.

## 5.4 Estudio 2: celecoxib versus AINEs tradicionales

### 5.4.1 Antecedentes y racional

El uso de los AINEs, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, es frecuente para el tratamiento del dolor e inflamación (BMJ Group, 2014). Tal como se ha descrito en la sección 1.2.1 se administra esta clase de tratamiento a pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis. Dada la situación de dolor crónica es preciso el uso continuado del tratamiento antiinflamatorio.

Los AINE funcionan a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa "COX" (BMJ Group, 2014). No obstante, el beneficio de la acción analgésica por la inhibición COX fue asociada con un aumento de daño gástrico: úlceras gástricas y sangrado gastrointestinal. De allí nacieron un grupo de AINEs diseñados para inhibir el isoenzima COX-2 específicamente y no inhibir el COX-1 puesto la inhibición de este último se asocia con la toxicidad gástrica mientras que la inhibición del COX-2 está asociada con el efecto antiinflamatorio deseado. Esta nueva clase, nombrado COXIB, incluía los fármacos celecoxib, valdecoxib (retirado), parecoxib (solo en UE), rofecoxib (retirado) y etoricoxib (solo en UE). No obstante, esta clase que tenía la ventaja de gozar de menor riesgo gastrointestinal que los AINE no-específicos también fue asociada con un mayor riesgo cardiovascular. Como se ha comentado (1.2.1), la promoción de estos fármacos más seguros se vino abajo al demostrar el impacto del riesgo cardiovascular en la población de pacientes usuaria de rofecoxib.

Tras la retirada de rofecoxib, que a su vez llevó a la retirada de valdecoxib, hubo interés en evaluar el balance de riesgos celecoxib contra los AINE tradicionales (naproxeno, ibuprofeno etc.). Al ser menos específico en cuanto al grado de inhibición del COX-2 frente el COX-1 se podía suponer que no estaba asociado con el mismo grado de aumento de riesgo cardiovascular. Esta comparación por tanto puede describirse como daños comparativos ya que no se cuestiona la efectividad relativa de los AINE vs celecoxib en términos de reducción de dolor o aumento de movilidad. El interés pues fue en determinar si la reducción de riesgo de sangrado gastrointestinal asociada al uso de celecoxib podría ser contrarrestada por el aumento de riesgo cardiovascular asociado a los COX-2. Una vez más merece la

pena resaltar que aquí se limitará a la comparación de número de acontecimientos y no al impacto sanitario de acontecimientos de índole distinta.

#### 5.4.2 Desarrollo metodológico

La aproximación de este estudio, ya publicado, fue desarrollado por Andrew Maguire y por esto se asemeja a la metodología de esta misma tesis (Varas-Lorenzo, et al., 2007). No obstante, hay unas diferencias fundamentales puesto que fue un proyecto realizado años antes del inicio de esta tesis:

- El método de cuantificar la incertidumbre fue rudimentario ya que solo se evaluó el impacto de variar los riesgos relativos en función del valor del error estándar (análisis de la sensibilidad) de los riesgos relativos que definían los escenarios de exposición al aplicar un método basado en el análisis de la sensibilidad. Tampoco se consideró la incertidumbre de los otros parámetros de los modelos
- No se usó un estudio de cohortes para estimar las tasas esperadas en los estratos de riesgo. Por tanto, es posible que este estudio carecía de precisión de las tasas de los acontecimientos ya que se tuvo que recurrir a lo publicado

Para este estudio se desarrolló un modelo de simulación de acontecimientos para cuantificar el impacto sobre los riesgos de daño gastrointestinal y cardiovascular según la exposición a celecoxib comparado con los AINE tradicionales (naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco) para pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide (Varas-Lorenzo, et al., 2007)

Específicamente, los acontecimientos de sangrado gastrointestinal, enfermedad coronaria y mortalidad fueron modelados para escenarios de exposición en los que se comparaba celecoxib con cada uno de los tres AINE tradicionales.

A pesar de que este estudio se desarrolló antes de esta tesis y por tanto antes de la creación de los pasos a seguir para aplicar esta aproximación, se puede resumir la aproximación usando los pasos definidos en la sección 4.3.

### Pasos 1-3: definir la población

Para este estudio se usaron los datos de la encuesta de salud de EEUU NHANES-III (CDC, 1994). A través del cuestionario identificamos participantes, mayores de 35 años, con un diagnóstico de artritis de cualquier tipo. Asimismo, se pudo caracterizar a los pacientes, el resultado fue un grupo de pacientes representativos de 300.588 pacientes en los EEUU. Las características de interés y disponibles en el NHANES-III fueron: edad, sexo, raza, historia de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, menopausia, presión arterial, nivel de colesterol (total y HDL). Un dato importante no presente en el NHANES-III fue la historia de úlcera gástrica. Por tanto, se tuvo que asignar de manera aleatoria al grupo de pacientes el haber sufrido úlcera gástrica; se usaron los resultados de un estudio americano basado en la encuesta americana de salud “National Health Interview Survey” (Adams & Marchesi, 1995). Los acontecimientos de interés a modelar fueron la enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, y el sangrado gastrointestinal.

### Paso 4-6: asignar las probabilidades de cada acontecimiento

Se usaron las ecuaciones de Framingham para estimar los riesgos cardiovasculares (incidencia y recaída de enfermedad coronaria y de accidentes cerebrovasculares) para cada paciente y según el perfil de riesgo descrito por las características determinadas en los pasos anteriores. La incidencia de la insuficiencia cardiaca fue estimada según edad y sexo y por historia de enfermedad cardiovascular y también se aplicaron las ecuaciones de Framingham (D’Agostino, et al., 2000). Para el sangrado gastrointestinal (complicaciones por ulcera péptica) se usaron datos publicados a partir de una población de Saskatchewan, Canadá (Pérez Gutthann, et al., 1997). Esta población no usaba AINES y por tanto puede representar la tasa esperada en la población no expuesta.

Se aplicaron tasas de letalidad asociada a los acontecimientos cardiacos y a los de sangrado gástrico a partir de datos publicados (Kannel WB, 1979) (García Rodríguez, et al., 1998).

### Paso 7-10: escenarios de exposición, generar números y comparar

Para crear escenarios de exposición se usaron estimaciones de riesgos relativos de revisiones de la literatura. Estos riesgos relativos están resumidos en la Tabla 5.12.

**Tabla 5.12: Riesgos relativos para definir escenarios de exposición**

	<b>celecoxib</b>	<b>diclofenaco</b>	<b>ibuprofeno</b>	<b>naproxeno</b>
<b>Enfermedad coronaria<sup>1</sup></b>	0,95 (0,88-1,03)	1,39 (1,18-1,64)	1,08 (1,00-1,17)	0,98 (0,89-1,10)
<b>Insuficiencia cardiaca<sup>2</sup></b>				
<b>Sin historia IC</b>	0,9 (0,7-1,2)	1,1 (0,7-1,6)	1,1 (0,7-1,6)	1,1 (0,7-1,6)
<b>Con historia IC</b>	1,2 (0,8-1,7)	2,2 (1,3-3,7)	2,2 (1,3-3,7)	2,2 (1,3-3,7)
<b>Complicación por úlcera gástrica<sup>3</sup></b>	1,0 (0,7-1,6)	3,3 (2,8-3,9)	1,9 (1,6-2,2)	4,0 (3,5-4,6)

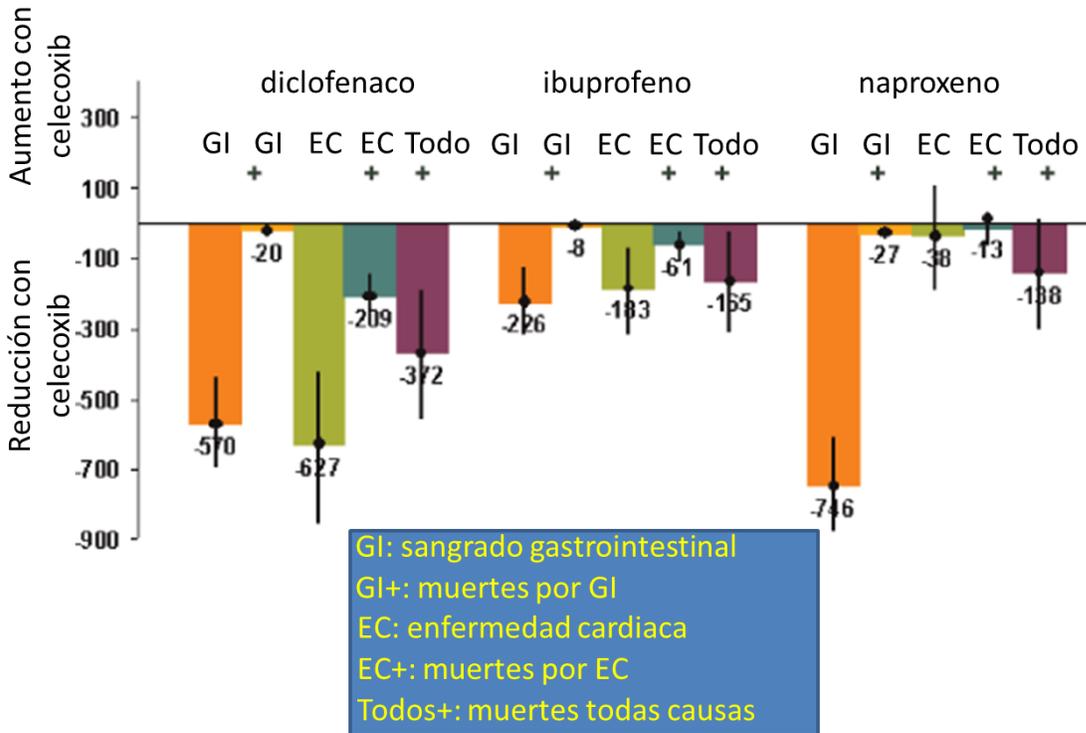
1: (Hernández-Díaz, et al., 2006); 2: (Mamdani, et al., 2004) ; 3: (Hernández-Díaz & García-Rodríguez, 2000)

Para estimar el papel de la incertidumbre se cambiaron los riesgos relativos al sumar y restar una desviación estándar a la estimación del riesgo relativo. Se estimaron los errores estándares a partir de los intervalos de confianza expresados en la Tabla 5.12. Cabe destacar que la única expresión de incertidumbre sobre los parámetros del modelo fue lo de variar los riesgos relativos. No se consideró incorporar la incertidumbre existente en los riesgos basales de cada acontecimiento. La falta de cuantificación de todos los niveles de incertidumbre es una de las limitaciones más importantes de este ejemplo y la consideración de la misma dio lugar al desarrollo metodológico de la presente tesis. También el uso de sólo dos valores adicionales alrededor de la estimación central (riesgo relativo) fijados a un error estándar de la estimación central tampoco puede captar la incertidumbre ya que al aumentar el riesgo relativo por un error estándar no ayuda a estimar la distribución de resultados debido a la incertidumbre; es posible que el riesgo relativo real sea bastante mayor (o menor) a la estimación central más un error estándar. El hecho de que se planteara variar el riesgo relativo usando una aproximación basada en un análisis de sensibilidad demuestra que se reconocía el papel de la incertidumbre, aunque no se llegó a poder aplicar un método que integrara todos los niveles de incertidumbre.

Hubo tres cohortes expuestas a los AINES (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno) y otra expuesta a celecoxib. Se realizaron comparaciones con la cohorte no expuesta y entre las cohortes expuestas para así estimar las diferencias netas en términos de números de acontecimientos.

### 5.4.3 Resultados

El gráfico demuestra los resultados. Se ven las diferencias entre los escenarios de exposición. Los valores negativos corresponden a que se estiman menos acontecimientos bajo la exposición a celecoxib que bajo la exposición a cada uno de los AINE tradicionales.



\*rango alrededor de la estimación es el efecto del análisis de sensibilidad

**Figura 5.15: Diferencia entre AINES y celecoxib en el número de acontecimientos durante un año para 100.000 pacientes con artritis**

### 5.4.4 Conclusión: estudio sobre el riesgo beneficio de celecoxib y AINES en el tratamiento de artritis

La interpretación de los resultados, resumidas en el gráfico publicado, fue que se esperaría una reducción de acontecimientos gastrointestinales que no estaría contrarrestada por los efectos cardiovasculares, ni siquiera al comparar con naproxeno que tiene el mejor perfil cardiovascular entre

los AINES. Esta conclusión no cambiaría debida a la incertidumbre, aunque hay que recordar que la manera de modelar la incertidumbre fue muy simplista y obviaba varias fuentes de variabilidad como por ejemplo los riesgos de cada acontecimiento.

# DISCUSIÓN

## 6 Discusión

### Justificación

En la introducción a este trabajo se ha comentado la falta de consenso, reconocida por la Agencia Europea del Medicamento, sobre los métodos para cuantificar la evaluación beneficio-riesgo de los medicamentos. En el 2013 la Agencia Europea del Medicamento reemplazó el PSUR (*Periodic Safety Update Report* “Informe periódico de seguridad [farmacológica]” por el PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*: “Informe periódico de evaluación del balance beneficio-riesgo”) (European Medicines Agency, 2013). Este cambio demostraba la necesidad de la evaluación simultánea tanto de los beneficios como de los riesgos, así como de la importancia de avanzar en el desarrollo de métodos para la cuantificación de dicho balance beneficio-riesgo. La falta de una metodología claramente aceptada y el aumento de importancia de la evaluación del balance beneficio-riesgo justifican los objetivos de esta tesis.

Diversos métodos han sido considerados para la evaluación del balance beneficio-riesgo. Los principales, como el MCDA o el NNT/NNH ajustado por utilidades, dependen íntegramente de la calidad de las ponderaciones (utilidades) disponibles y no tienen en cuenta que: dicho balance puede cambiar con el tiempo; que el riesgo puede cambiar después de que ocurra un acontecimiento y que estos métodos ignoran el efecto competitivo de la muerte con todos los otros acontecimientos.

La metodología desarrollada en esta tesis se basa en procedimientos puramente cuantitativos, que no dependen de las ponderaciones y que, por su naturaleza, simulan el seguimiento de los pacientes y tienen en cuenta tanto los cambios en el riesgo de cada acontecimiento como la muerte. Por lo tanto, la finalidad de este trabajo es proporcionar una metodología que pueda ser considerada dentro de la gama de métodos para cuantificar el balance beneficio-riesgo asociado a las distintas opciones terapéuticas.

*Objetivo principal:*

Desarrollar y aplicar una metodología para cuantificar el balance beneficio-riesgos en base al número esperado de acontecimientos

La Agencia Europea de Medicamentos pedía metodologías “*para conceptualizar y clarificar los balances*” y que dichas metodologías sirvieran para “*la toma de decisiones regulatorias*” y “*la comunicación de decisiones asociadas a los riesgos y beneficios para los grupos de interés*”. Esto se aborda en la presente tesis mediante:

- La integración de dichos requerimientos en los objetivos de la tesis;
- El repaso del tipo de balances para así diferenciar entre la evaluación del balance beneficio-riesgo y la evaluación de daños comparativos;
- El análisis de cómo el tipo de tratamiento o tipo de enfermedad a tratar, impacta el tipo de comparación.
- La creación de una forma de comunicación diseñada para ayudar la toma de decisiones al comunicar el impacto de las decisiones de manera sencilla.

En este trabajo se ha desarrollado una metodología basada en técnicas de simulación de acontecimientos para generar eventos de diferentes tipos (p.ej., infartos, exacerbaciones de la EPOC, la muerte) bajo diferentes escenarios de exposición a fármacos, con el fin de evaluar las diferencias netas y, consecuentemente, el balance de sus riesgos y beneficios. Estos métodos permiten la comparación entre fármacos o entre un fármaco y una población no tratada. Ésta última proporciona el efecto neto del fármaco al tener en cuenta el número de acontecimientos que se esperaría en la misma población de pacientes si estos no fuesen expuestos a ningún fármaco. La comparación entre opciones terapéuticas es el escenario más habitual para la evaluación de beneficio-riesgo, ya que un tratamiento nuevo tiene que demostrar un balance positivo de beneficios y riesgos respecto a los tratamientos ya disponibles. Además, el formato de comunicación de las comparaciones es sencillo y está basado en el número de acontecimientos. Asimismo, el papel de la incertidumbre se muestra gráficamente.

Para su desarrollo y aplicación se ha construido un modelo basado en la generación de tiempos hasta la aparición del acontecimiento de interés. Esto se hace mediante técnicas de simulación basadas en la probabilidad de que el individuo presente dicho acontecimiento durante un año. Entonces se crea un

algoritmo para simular este periodo para varios acontecimientos para cada paciente y, partir de allí, se simulan cohortes enteras de pacientes. La construcción de este algoritmo se basa en la Teoría de Colas que existe desde hace más de 40 años. No obstante, los aspectos más novedosos de esta tesis incluyen: 1) la incorporación de la incertidumbre; 2) definir un proceso; 3) definir y obtener los parámetros a partir de bases de datos y de la literatura; 4) crear un formato gráfico de comunicación. Además, se ha aplicado la metodología usando un ejemplo práctico sobre el cual se han presentado resultados y se ha creado código en el lenguaje SAS para efectuar la simulación. En consecuencia, se ha demostrado que es factible aplicar la simulación de acontecimientos para informar sobre el balance beneficio-riesgo que es el objetivo principal de esta tesis.

El modelo desarrollado puede usarse tanto para modelar el balance beneficio-riesgo basado en las diferencias relativas entre las opciones terapéuticas publicadas en la literatura, como calcular el beneficio-riesgo en diferentes escenarios hipotéticos como por ejemplo el impacto de un aumento de un 20% de infartos y si esto podría contrarrestar el beneficio observado para el tratamiento. Asimismo, este método puede también ser utilizado para guiar la decisión de aplicar una contraindicación como medida de minimización de riesgos.

El alcance de esta metodología se limita a escenarios en que, tanto el conjunto de beneficios y de daños asociados al tratamiento, puedan expresarse como acontecimientos

El presente método no requiere de la utilización de ponderaciones o utilidades para comparar el impacto de acontecimientos diferentes. Esto supone una ventaja respecto a métodos que se basan en estas ponderaciones como el MCDA dado que, como se ha descrito en la introducción, el uso de estas ponderaciones es problemático dada su naturaleza subjetiva. No obstante, de ser necesario, es posible incorporar dichas ponderaciones, ya que se les pueden aplicar al tiempo que transcurre después de que un paciente padece un acontecimiento.

#### *El impacto neto y acontecimientos causados directa e indirectamente por el medicamento*

El método propuesto tiene la capacidad de generar tanto los acontecimientos que ocurren bajo la exposición, como aquellos que ocurren tras la retirada del fármaco por un efecto adverso. Esto supone una ventaja con respecto a otros métodos disponibles. En este contexto, aunque pueda parecer innecesaria la estimación del número de acontecimientos tras la retirada del fármaco, el hecho de

haberlo tomado y de haber padecido un acontecimiento puede afectar el riesgo de volver a padecer el mismo acontecimiento o de morir a causa de ello. Un ejemplo de esto sería un fármaco que causara infartos en poblaciones sin historia de enfermedad cardiovascular. Así, aquellos pacientes que sobrevivan a un primer infarto causado directamente por el fármaco, aún tras la retirada del fármaco, tienen un riesgo de padecer otro infarto o de morir mucho más alto que antes y esto se debe al hecho de haber tomado el fármaco. Por tanto, infartos y muertes que puedan ocurrir después de la discontinuación pueden considerarse causados indirectamente por el fármaco y, por tanto, deben tenerse en cuenta.

El método propuesto, al modelar todo el seguimiento, tiene en cuenta todos los acontecimientos, ya sean de antes o después de la supuesta discontinuación del fármaco. Además, este algoritmo que modela la discontinuación es de fácil incorporación al modelo. Así, si ocurre un acontecimiento adverso y el paciente sobrevive, entonces se le cambian los riesgos relativos asociados a la exposición del fármaco para que todos estos sean iguales a 1.0 y, a su vez se actualizan los riesgos basales de cada acontecimiento para tener en cuenta que ha habido un acontecimiento. Asimismo, sería posible modelar escenarios de exposición alternativa tras la retirada del medicamento bajo estudio, como por ejemplo el reemplazo del fármaco por otro en lugar de dejar el paciente sin tratamiento.

Las anteriores consideraciones resaltan la importancia de la dimensión “tiempo” en la evaluación del balance beneficio-riesgo de los fármacos. Los métodos que no tienen en cuenta el papel del tiempo en los riesgos y beneficios no pueden incorporar como un paciente puede cambiar de medicamento en función de los efectos adversos (o por falta de efectividad) y lo que le puede pasar después de haber cambiado de fármaco. Tampoco pueden tener en cuenta variaciones en el riesgo de un acontecimiento con el tiempo debido por ejemplo al envejecimiento de los pacientes o el hecho de dejar de fumar. El modelo desarrollado, al modelar el seguimiento en el tiempo de una cohorte, posibilita el análisis de los cambios de los riesgos en el tiempo

La aproximación de esta metodología es epidemiológica y por tanto se centra en el impacto sobre poblaciones y no sobre individuos concretos. Así, esta metodología no pretende evaluar el balance beneficio-riesgo de tomar una u otra alternativa terapéutica a nivel individual. Por el contrario, es de especial utilidad para la toma de decisiones respecto del fármaco por parte de las agencias reguladoras y/o industria farmacéutica. No obstante, este método tiene limitaciones a la hora de evaluar beneficios

expresados como cambios cuantificados en una escala progresiva como la mejora de la calidad de vida o como la reducción de dolor. Otras limitaciones, debidas a su naturaleza de modelo, se describen al final de esta sección y se les proponen posibles soluciones.

En resumen, se ha demostrado que es factible aplicar modelos de simulación de acontecimientos para la evaluación beneficio-riesgo.

*Objetivo secundario:*

Crear un marco metodológico que incorpore evidencia procedente de varias fuentes y que pueda ser actualizado si aparece nueva evidencia

Este trabajo, además de crear el modelo por simulación de acontecimientos, incluye el desarrollo de un marco que incluye las siguientes consideraciones:

- Las pautas clínicas: indicaciones, contraindicaciones (co-morbididades), cómo se administra etc., y cuáles son las opciones terapéuticas, decisiones sobre discontinuación tras un acontecimiento adverso
- Farmacovigilancia: perfil de riesgo incluyendo cuáles son los riesgos, cuáles son los grupos a mayor riesgo
- Epidemiología: características de los pacientes a tratar
- Farmacología: cuál es el beneficio, o beneficios, de los tratamientos, cual es la plausibilidad del efecto de los fármacos sobre los acontecimientos
- Evidencia sobre riesgos: los riesgos (o probabilidades) de cada acontecimiento y los riesgos relativos entre las opciones terapéuticas

Estas consideraciones se incluyen en el proceso descrito de la aproximación general (véase sección 4.1).

Cabe destacar que el balance beneficio-riesgo siempre dependerá del conjunto de acontecimientos a considerar, y esta parte del proceso es fundamental independientemente del método utilizado. La adecuada selección del conjunto de acontecimientos y el conocimiento de la farmacología que impacta los riesgos es tan importante como el propio modelo en sí. Por tanto, el trabajo descrito en esta tesis

debe considerarse como un marco, o proceso, que incluye un modelo para integrar la evidencia y generar los resultados.

Una vez construido el modelo es factible actualizar los resultados en base a la nueva evidencia disponible. Esto se hace cambiando el riesgo relativo y su error estándar y volviendo a ejecutar la simulación. Si se tuviera que añadir un acontecimiento nuevo, después de que se publicara una evidencia sobre una reacción adversa nueva, es posible actualizar el modelo y aprovechar el trabajo ya realizado. No obstante, en este caso se tienen que estimar los riesgos del acontecimiento nuevo según sus factores de riesgo, se tiene que evaluar si hay correlación con los otros acontecimientos, calcular la letalidad etc.,

*Objetivo secundario:*

Evaluar el papel y utilidad de usar bases de datos sanitarias informatizadas en la evaluación beneficio-riesgo

Muchos países disponen de bases de datos clínicas basadas en registros en la práctica clínica habitual. Estas bases de datos, tras unas consideraciones sobre su calidad y exhaustividad además de cumplir los requisitos éticos, pueden usarse con fines de investigación médica, sobre todo en el campo de la farmacoepidemiología.

Estas bases de datos son longitudinales y permiten el cálculo de incidencias de acontecimientos médicos, así como la selección de grupos de pacientes según sus características demográficas y/o clínicas (otras enfermedades, factores de riesgo, uso de medicamentos). Por otro lado, si la base de datos es de base poblacional, sus datos son representativos de los pacientes a nivel nacional o bien se les pueden aplicar ponderaciones con tal de parecerse a la población nacional. En España hay diversas bases de datos de base poblacional disponibles con fines de investigación entre las que se encuentran; entre otras, la base de datos BIFAP que incluye información de 9 Comunidades autónomas, así como otras bases de datos en Cataluña (SIDIAP), Aragón o Valencia entre otras. Como en España, en el Reino Unido existen varias bases de datos procedentes de la atención primaria; atención primaria es el punto de referencia, el nexo, de toda atención sanitaria en el Reino Unido, tanto que no solo se puede visitarse con un especialista si el médico de cabecera lo permite y luego todo contacto con el especialista será comunicado al médico de cabecera. Esta situación ha dado lugar a que las bases de datos de atención

primaria son relativamente exhaustivas. En Francia, Italia y Alemania existen bases de datos pertenecientes a la empresa IMS y que proceden de los médicos de cabecera como es el caso de BIFAP. También en Alemania se pueden usar los datos de las aseguradoras estatutarias con la ventaja que se puede trazar la atención sanitaria a través de los diferentes sectores (atención primaria, especialistas, hospitales y farmacia). La disponibilidad de estas bases de datos permite la obtención del tipo de información que se precisa para confeccionar los modelos con los valores adecuados.

Las bases de datos sanitarias informatizadas proporcionan los dos tipos de información necesarios para realizar la evaluación riesgo-beneficio: 1) creación de cohortes; 2) estimación de riesgo de cada acontecimiento.

Primero, en lo relativo a la creación de cohortes las bases de datos pueden proporcionar los pacientes que forman la cohorte de pacientes a modelar; son pacientes reales pero anonimizados. Disponemos de datos de cada individuo en la cohorte, su edad, su sexo y como por ejemplo su historia de insuficiencia cardiaca, uso de beta-bloqueantes, si fuma, cuando fue diagnosticado. Para esto se usan el grupo de pacientes con la enfermedad que podrían ser tratados con el fármaco de interés, en el ejemplo sobre el glaucoma la cohorte era de 17392 pacientes. El uso de bases de datos con este fin es mucho más flexible que buscar la información a través de estudios publicados; la utilidad de la información disponible en las publicaciones será sujeta a cómo los autores hayan decidido presentar los resultados (por ejemplo, el desglose por edad) mientras que el uso de las bases de datos permite la granularidad requerida por el modelo y así los resultados serían más precisos.

Los datos de caracterización de los pacientes obtenidos de las bases de datos permiten que se puedan clasificar los pacientes según los niveles de los factores riesgo de los acontecimientos de interés para evaluación beneficio-riesgo. Como se ha dicho, el uso de las bases de datos brinda ventajas sobre la alternativa de buscar parámetros en publicaciones. Dado que existen muchas bases de datos en los países europeos, en el futuro podría ser de interés fomentar colaboraciones entre las bases de bases nacionales con tal de facilitar las evaluaciones beneficio-riesgo. Esto podría ser muy importante, si, por ejemplo, las pautas de tratamientos son diferentes entre los países y éstas podrían impactar el balance de beneficios y riesgos y por tanto se tendrían que plantear evaluaciones específicas entre los países ya que el basarse en los datos de un solo país no sería considerado como suficiente.

Segundo, en cuanto a la estimación de riesgo de los acontecimientos las bases de datos permiten el cálculo de la probabilidad de que ocurra el acontecimiento según los niveles de los factores de riesgo que tiene cada paciente en la cohorte. O sea, permiten la granularidad que requiere el modelo en lugar de depender de lo publicado y por tanto se consigue mayor precisión de los resultados. Sin embargo, a pesar de que en este ejemplo los riesgos se basaban en denominadores de más de 1,5 millones de años-personas de seguimiento, el número de acontecimientos quedó muy disminuido y por tanto inestable al desglosarlo entre los distintos grupos. Por lo tanto, es aconsejable usar modelos de regresión para estimar el riesgo para cada nivel. Los modelos de regresión tienen la ventaja de proporcionar de manera apropiada los errores estándares de la estimación de riesgo para cada paciente. No obstante, el método de llegar a asignar un riesgo a cada paciente, teniendo en cuenta la incertidumbre de la estimación requirió diseñar un algoritmo adicional que a su vez formaba parte de la solución de cómo incorporar incertidumbre en el modelo general.

Teniendo en cuenta que las bases de datos pueden usarse para definir la población de pacientes, para asignar el riesgo de cada acontecimiento a cada paciente y brindan una manera flexible para definir los niveles de riesgo (en lugar de ser subyugados a lo publicado) entonces se puede afirmar que representan un eje fundamental para realizar estos modelos. Asimismo, la manera de estimar los riesgos ha permitido la incorporación de la incertidumbre en el modelo. Por lo tanto, el realizar modelos de simulación para la evaluación beneficio-riesgo, la primera opción debe ser el uso de bases de datos de este tipo.

*Objetivo secundario:*

Identificar las fuentes de incertidumbre en la evidencia requerida

Incorporar todos los niveles de incertidumbre en los modelos para que las estimaciones finales también expresen y cuantifiquen la incertidumbre

En este trabajo se ha usado la definición de incertidumbre según Spiegelhalter y Best (Spiegelhalter & Best, 2003). El tipo de incertidumbre de mayor interés es la de segundo orden que se debe al hecho de que los parámetros del modelo son estimaciones (riesgos, riesgos relativos) y, por tanto, dicha estimación debe incorporar alguna medida de incertidumbre. Esto se ha conseguido al generar valores que varían alrededor de la estimación según una distribución determinada por el error estándar de la misma estimación. Por tanto, en cada ejecución de la simulación los valores de los parámetros son

diferentes, y así al replicar la simulación muchas veces se puede apreciar el impacto de la incertidumbre en la variabilidad de los resultados.

La incertidumbre de primer orden se debe al hecho que los resultados se cambiarían en cada ejecución de la simulación debida a su naturaleza estocástica. Al igual que la incertidumbre de segundo orden, ésta se resuelve repitiendo las simulaciones muchas veces. Por tanto, la incertidumbre queda expresada en la dispersión de los resultados tras la multitud de repeticiones. No obstante, en este trabajo se ha observado que, al variar la estimación según su error estándar, se pueden producir valores inaceptables. Específicamente, es posible variar un factor de riesgo hasta que se den riesgos relativos inferiores a 1.0, lo cual convertiría el factor de riesgo en un factor protector. Aunque se pueden excluir estos valores inaceptables, también se deberían excluir los valores altos con el objetivo de mantener la simetría de la distribución y así evitar sesgar los resultados.

La incorporación de la incertidumbre es una de los aspectos más importantes de este trabajo. La incertidumbre es necesaria también para facilitar la toma de decisiones y esta aproximación proporciona la probabilidad de acertar según la evidencia y las suposiciones subyacentes de los modelos.

*Objetivo secundario:*

Crear un formato de comunicación intuitiva y gráfica que ayude la toma de decisiones que incorpore la incertidumbre de la evidencia

Es necesario proporcionar un formato claro de comunicación que incorpore la incertidumbre para así ayudar la toma de decisiones. Para esto, se han propuesto una serie de tablas y de gráficos. Las tablas parten de los números esperados y luego las comparaciones entre escenarios de exposición para obtener el impacto neto en términos de los beneficios como los daños asociados a las distintas opciones terapéuticas. Siempre se expresan la variabilidad de las estimaciones. A nivel gráfico, e inspirado en el campo de la economía y el coste-efectividad, se ha creado un plano de beneficio y riesgos sobre el cual se puede observar la distribución de la evidencia en forma de una nube de puntos. Si la mayoría de puntos caen en el cuadrante de mayor beneficio y menor daño podemos inferir un mejor balance beneficio-riesgo del fármaco de interés comparado con la alternativa. Asimismo, la proporción de los puntos que cae en el cuadrante es una estimación de la probabilidad de que esta inferencia sea

correcta. Por tanto, la aproximación propuesta proporciona tanto la magnitud de las diferencias netas como una visualización de la variabilidad de estas y de allí se calculan las probabilidades de que las inferencias sean ciertas.

*Objetivo secundario:*

Demostrar el uso de los mismos métodos para predecir el impacto neto de las intervenciones de minimización de riesgo, en particular el impacto de la inclusión de una contraindicación en la ficha técnica

El objetivo de incluir una contraindicación en la ficha técnica del medicamento es reducir sus riesgos y así optimizar el balance beneficio-riesgo. A primera vista, es obvio que prohibir el uso de un fármaco en pacientes con mayor susceptibilidad a sus efectos nocivos mejoraría el balance beneficio-riesgo del medicamento. Sin embargo, el hecho de tener que ofrecer otro tratamiento, tal vez inferior en cuanto a su efectividad, y tampoco exenta de riesgos, implica que existe un grado de duda asociada a la decisión de contraindicar. Por otro lado, como se ha comentado previamente, siempre existirá incertidumbre en cuanto a la evidencia de los riesgos tanto para el fármaco como para la alternativa. Por tanto, el disponer de información acerca del probable impacto neto en diferentes escenarios, es de gran utilidad para la toma de decisiones reguladoras. La metodología desarrollada en este trabajo se adecúa a este escenario. Se ha demostrado que se puede usar el modelo para simular una población tratada que incluye un grupo con la contraindicación y compararla con la frecuencia de acontecimientos de esa población si todos los pacientes recibieran el tratamiento de interés. Así, se ha demostrado que se puede usar el modelo con la única diferencia que se modela una población que tiene un grupo con la contraindicación y se les administra un tratamiento y luego se comparan las frecuencias de los sucesos con una situación en que todos los pacientes reciban el tratamiento de interés. En consecuencia, se obtiene el efecto neto de contraindicar un tratamiento en un subgrupo de pacientes con una determinada característica. El efecto neto, y la dispersión de resultados debida a la incertidumbre, se puede expresar gráficamente de manera parecida al plano beneficio-riesgo. A su vez esta dispersión se usa para cuantificar la probabilidad de que la contraindicación resulte en una mejora del balance beneficio-riesgo. El ejemplo de glaucoma ha servido para desarrollar y aplicar la simulación y para ver cómo los resultados pueden expresarse para facilitar la evaluación de esta intervención de minimización de riesgos. No se ha encontrado en la literatura ninguna aplicación de modelos de beneficio-riesgo utilizados en un contexto de predecir el impacto de una medida de minimización de riesgos tipo

contraindicación. La utilidad de este método podría aplicarse al ejemplo de celecoxib (sección 5.4). Así se podría plantear modelar el impacto neto de contraindicar el celecoxib en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. Esto implicaría que los pacientes diana (osteoartritis o artritis reumatoide) se les tendría ofrecer otro tratamiento, probablemente un AINE, lo que supondría un aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal. Por tanto, si el aumento de riesgo cardiovascular asociado a celecoxib estuviera sujeto a un gran grado de incertidumbre, entonces es posible que la contraindicación pudiera resultar en un aumento neto de daño (aumento de sangrado e impacto mínimo sobre acontecimientos cardiovasculares) en la población de pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide.

#### Contextualización dentro de la gama de métodos disponibles

Tal vez lo más interesante del método de simulación de acontecimientos es que las medidas utilizadas para la presentación de resultados son de fácil comprensión y se ha incluido además una medida de la incertidumbre para facilitar la toma de decisiones. No obstante, el método es puramente cuantitativo ya que solo produce las frecuencias relativas de acontecimientos. Por lo tanto, no pone el impacto de beneficios y daños sobre una única escala como los métodos tipo MCDA. A pesar de tratarse de frecuencias sin tener en cuenta la gravedad de cada acontecimiento, para los evaluadores podría ser relativamente fácil juzgar el balance basado en el conjunto de acontecimientos siempre y cuando no haya demasiados acontecimientos diferentes. Además, si es preciso se puede añadir ponderaciones para producir un balance sobre la misma escala.

La Agencia Europea del Medicamento ha revisado los métodos cuantitativos de evaluación del beneficio-riesgo disponibles. Este método no fue destacado debido a su complejidad y parece haber una preferencia por los modelos MCDA. Los modelos MCDA son fáciles de realizar lo cual es importante a la hora de facilitar su utilización. No obstante, al ser el MCDA un método semi-cualitativo, la validez de sus resultados es dependiente de la validez de las utilidades usadas. Otras consideraciones relacionadas con la utilización del MCDA son las siguientes:

- Son limitados a la hora de incorporar la incertidumbre
- Solo se les puede realizar variaciones en algunos parámetros y así hacer un análisis rudimentario de la sensibilidad

- No es posible cuantificar el papel de la incertidumbre ni la probabilidad de que el balance beneficio-riesgo sea positivo
- No puede tener en cuenta el papel del tiempo y por tanto su evaluación de beneficio-riesgo es estática

En la metodología propuesta en esta tesis, el uso de la simulación de acontecimientos es totalmente dinámico y puede tener en cuenta los cambios en exposición y riesgo durante un periodo predeterminado de seguimiento. Por lo tanto, este método podría tener un lugar entre el catálogo de metodologías disponibles cada una con sus ventajas y desventajas. Este método será más apropiado cuando se pueda considerar el conjunto de acontecimientos de cada lado del balance como acontecimientos. Dicho de otro modo, tanto el beneficio como los riesgos deben ser variables discretas dicotómicas (0: no acontecimiento; 1: acontecimiento), y así pueden ser contados como número de acontecimientos. Para ser aceptado serían necesarios más estudios de las mismas características que los dos ejemplos presentados en esta tesis. La aportación de la cuantificación de las incertidumbres de la evidencia es una de las ventajas sobre los otros métodos. La desventaja es la complejidad del proceso de crear el modelo, aunque es posible que se pudieran desarrollar macros que puedan automatizar la creación del modelo. Las características de estas macros se detallan en la siguiente sección.

#### Nuevas líneas de investigación y desarrollo

Esta tesis muestra que es posible usar modelos de simulación de acontecimientos para modelar el balance de beneficio- riesgos y cuantificar el papel de la incertidumbre. Nuevas líneas de investigación y desarrollo de la metodología incluyen aspectos diversos relacionados tanto con la automatización de procedimientos como con la mejora de sus funcionalidades con el objetivo de que pueda ser utilizado en gran variedad de escenarios. A continuación, se detallan varios ejemplos de posibles líneas futuras de desarrollo de la metodología.

#### *Automatización de procedimientos*

Dado que el proceso de creación de modelos es complejo, un próximo paso sería crear un programa o macro para facilitar el modelaje. El objetivo de dicha macro sería permitir que el usuario no tuviera que programar, sino solo introducir los parámetros requeridos por el modelo, específicamente los riesgos de los distintos acontecimientos, los errores estándares de los parámetros, los riesgos relativos y la

duración del seguimiento a simular. Además, la creación de una macro ayudaría al proceso de validación del método ya que, si se crea un modelo diferente para cada evaluación de beneficios y riesgos, existe la posibilidad de que haya errores en el programa. Este riesgo se minimizaría con el desarrollo de macros y redundaría en una mayor calidad. Además, la macro debería ser programada para producir los resultados de manera similar a lo expuesto en esta tesis. Esto facilitaría su aceptación y utilización por parte de la gente involucrada, ya que crea una aproximación validada y fácil de aplicar.

Para este desarrollo también se tendría aplicar el método a unos ejemplos nuevos. Asimismo, esto requeriría la colaboración de algunas de las bases de datos como CPRD, THIN o BIFAP. El ejemplo principal de este modelo ha sido posible gracias a la generosidad de los gerentes y programadores de la base de datos de THIN. Sería ideal que buscar una futura colaboración con alguna de estas bases de datos. Esto puede ser factible ya que promocionaría el uso de las bases de datos para las evaluaciones de beneficio-riesgo.

### *Envejecimiento*

Si se quiere modelar un seguimiento más largo se tendría que incorporar el papel del envejecimiento de la cohorte. Esto se puede hacer al pasar los pacientes de la cohorte de un grupo de edad a otro al transcurrir el tiempo y así cambiar los riesgos de los acontecimientos y de morir.

### *Modelar escenarios de discontinuación del medicamento*

Si se produce un acontecimiento adverso entonces es fácil modelar la retirada del medicamento al cambiar los riesgos relativos asociados al medicamento a 1.0 para el tiempo después del acontecimiento. Esto ya se ha hecho en el ejemplo de esta tesis. Pero merecería la pena desarrollar esta faceta para manejar otras situaciones de cambios, por ejemplo, cambiar a otra medicación o suponer que solo una proporción de pacientes serían discontinuados.

### *Modelar acontecimientos cualitativos o continuos*

El método es apropiado cuando los acontecimientos a modelar sean cuantificables como un infarto o una exacerbación. Un ejemplo de esto sería el uso de anticoagulantes orales que se usan para evitar accidentes cerebrovasculares (beneficio) pero que lleva asociado un riesgo de sangrado grave (riesgo). El método no se puede aplicar directamente cuando se quiere modelar cambios en la calidad de vida como es la mejora del dolor por artritis y la mejora de movilidad al usar un AINE comparado con otro. Por tanto, un área de desarrollo sería adecuar los modelos a situaciones cuando por lo menos uno de los acontecimientos importantes se expresa como una variable continua como por ejemplo la calidad de vida expresada por el EQ-5D como beneficio del tratamiento o la prolongación del intervalo QT como riesgo. Esto podría realizarse al convertir un cambio porcentual de la variable continua a un acontecimiento. Por ejemplo, la distribución del EQ-5D puede convertirse en quintiles y luego se puede definir el acontecimiento como el momento en que un paciente pasa de un grupo al quintil superior. En el caso del QT, o QTc, se podría definir el acontecimiento como el momento en que el paciente sufre una prolongación por encima de 10ms.

#### *Manejar cuando la incertidumbre produce riesgos relativos no creíbles*

Otra área es lo de modelar la incertidumbre del riesgo relativo cuando, por ejemplo, no se puede permitir generar valores por debajo de 1.0 ya que pueden considerarse como imposibles. Es posible que exista una manera diferente que la planteada en esta tesis que evita producir valores imposibles, pero a la vez no resulte en valores sesgados.

#### *Incorporación de utilidades*

Futuros ejemplos de la aplicación de este método deberían intentar demostrar cómo se puede incorporar utilidades. Esto se haría al aplicar las utilidades, o ponderaciones relacionadas con la calidad de vida, al tiempo que una persona pasa en un estado de salud. Este tiempo viene definido por el periodo antes y después del momento que ocurra un acontecimiento. Esto es factible dado se simula el seguimiento y se genera el momento de cada acontecimiento. Asimismo, se tendría que desarrollar la comunicación de estos resultados y la distribución debida a la incertidumbre.

### *Aplicación a la predicción del impacto de la contraindicación*

Se ha detallado cómo el método puede usarse para predecir el impacto neto de medidas de minimización de riesgo tipo contraindicación. Dado que esto sería una aplicación nueva se tendría que buscar otros ejemplos para demostrar su utilidad. No obstante, no requiere desarrollo metodológico por encima de lo que ya se propone para la aplicación a la evaluación de beneficio-riesgo.

### *Comentario final*

La aproximación desarrollada en esta tesis no solo se trata de un modelo sino de un proceso para evaluar el balance de beneficios y riesgos cuando estos pueden describirse como acontecimientos. Se ha demostrado que esto es factible y que tendría ventajas sobre otros métodos que se usan como el MCDA. Puesto que no puede aplicarse a todos los escenarios de evaluación beneficio-riesgo, puede considerarse como una opción más dentro del catálogo de métodos a considerar. No obstante, se ha destacado la importancia de considerar el tiempo de seguimiento que es ausente en otros métodos ya que pacientes pueden cambiar de riesgo. Asimismo, este método captura tanto los acontecimientos ocurridos durante exposición al medicamento como después de discontinuar el medicamento y por tanto puede considerarse como una aproximación que integra el efecto directo e indirecto del tratamiento. Esta tesis aporta también una propuesta de comunicación de la evaluación de beneficio-riesgo. Se espera que esta comunicación, tanto numérica como gráfica, represente con claridad el probable balance. Se ha incorporado en la representación de resultados la incertidumbre asociada a los parámetros del modelo. Esta incorporación holística de la incertidumbre que es primordial para la toma de decisiones y ha permitido una representación probabilística de la evaluación riesgo-beneficio.

Mientras que los resultados pueden ser representados de manera fácil puesto que son frecuencias, los métodos y en particular el modelo son complejos. Esta complejidad puede ser un obstáculo a la aceptación de esta aproximación en favor de métodos más sencillos. Por tanto, la creación de una macro validada que obvie la necesidad de programación sería un paso hacia la aceptación de esta aproximación. Asimismo, se tendría que plantear más ejemplos que a su vez requerirían la colaboración con las grandes bases de datos médicas como BIFAP, THIN o CPRD.

Durante el desarrollo del modelo se observó que esta metodología podría aplicarse también a la predicción del impacto de medidas de minimización de riesgo como la contraindicación del uso del fármaco

en determinados grupos de pacientes. El método de simulación de acontecimientos tiene la ventaja de proporciona la probabilidad de que el impacto mejore el balance riesgo-beneficio. Por lo tanto, esta aproximación puede ser de gran utilidad para los profesionales que tomen decisiones para minimizar riesgos y así optimizar el balance riesgo-beneficio.

Por último, la presentación de resultados, centrado en dar las frecuencias de cada acontecimiento ya sea de beneficio o de riesgo, es quizás el punto partida más interesante para las personas que deben tomar decisiones regulatorias basadas en la evaluación de beneficio. No obstante, en el campo de la evaluación beneficio-riesgo existe el afán de poner todos los efectos sobre una misma escala. Mientras que esto es atractivo por resumir el balance de riesgos y de beneficios de la forma más sencilla, puede que sea un resumen demasiado simplista al perder información sobre los componentes a evaluar. En esencia, la evaluación beneficio-riesgo se le puede considerar como bidimensional, beneficios y riesgos, cada uno compuesto por acontecimientos potencialmente muy diferentes resumidos por una única puntuación única. Por lo tanto, parece arriesgado basar decisiones tan importantes para la salud de grandes poblaciones en resúmenes sencillos y potencialmente fallidos si hubiera problemas con el uso de las ponderaciones, o utilidades, asociadas a, por lo menos, uno de los acontecimientos. Por lo tanto, puede resultar más fiable una aproximación como la descrita en este trabajo, que parte de informar sobre el impacto neto de cada acontecimiento, y su incertidumbre, y que puede, si se desea, resumirse sobre escalas de beneficio y de riesgo. Los evaluadores pueden así sopesar con mayor claridad el balance entre los beneficios y riesgos de una opción terapéutica frente a otras lo cual facilitaría una de las decisiones más críticas de regulación de medicamentos y la salud de los pacientes.

# BIBLIOGRAFÍA

## 7 Referencias

- UK Prospective Diabetes Study Group, 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal*, Volumen 317, pp. 703-713.
- Adams, P. & Marchesi, L., 1995. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1994. *Vital Health Statistics*, 10(193).
- AEMPS, 2014. *ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO*, Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Alward, W., 1998. Medical management of glaucoma. *New England Journal of Medicine*, Volumen 339, pp. 1298-1307.
- Appelt, S., Batta, R., Lin, L. & Drury, C., 2007. Simulation of passenger check-in at a medium-sized US airport. En: S. Henderson, y otros edits. *Proceedings of the 2007 Winter Simulation Conference*. s.l.:s.n., pp. 1252-1260.
- Ariff, A. y otros, 2003. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES. *European Respiratory Journal*, 21(5), pp. 827-833.
- Armitage, P., Berry, G. & Matthews, J., 2001. *Statistical methods in medical research*. London: Wiley.
- Avorn, J. y otros, 1993. Adverse pulmonary effects of topical beta blockers used in the treatment of glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 2(3), pp. 158-165.
- Banks, J., J, C., Nelson, B. & Nicol, D., 2005. *Discrete-event system simulation*. 4 ed. s.l.:Pearson Prentice Hall.
- Black, J., 1983. *Cómo actúan los medicamentos..* Barcelona: Salvat Editores, SA.
- Blak, B., Thompson, M., Dattani, H. & Bourke, A., 2011. A. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates.. *Informatics in Primary Care*, 19(4), pp. 251-255.
- Bleumink, G. y otros, 2006. Quantifying the heart failure epidemix: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *European Heart Journal*, Volumen 25, pp. 1614-1619.
- BMJ Group, 2014. *British National Formulary*. London: MedicinesComplete.
- CDC, 1994. *Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94*, Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.

Chatterjee, S. y otros, 2013. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*, Volumen 346, p. f55.

CHMP, 2005. *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*, London: EMA.

CHMP, 2005. *Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorization applications of medicinal products for human use*, London: EMA.

CIOMS, 1998. *Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. Report of CIOMS working group IV*, Geneva: CIOMS.

CNT collaboration, 2013. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, Volumen 382, pp. 769-779.

Confalonieri, M. y otros, 1991. Severe bronchial spasm crises induced by topical administration of eyedrops with timolol bas, a non-selective beta blocking agent. *Recenti Prog Med*, Volumen 82, pp. 402-404.

Cox, D. & Smith, W., 1961. *Queues: monographs on applied probability and statistics*. London: Chapman and Hall.

D'Agostino, R., Russell, M. & Huse, D., 2000. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *American Heart Journal*, Volumen 139, pp. 272-281.

De Abajo, F., 2005. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, Volumen 19, pp. 209-218.

De Abajo, F. & Maciá, M., 2011. La contribución de la farmacología clínica a la evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.. En: S. P, ed. *Desarrollo de la Farmacología Clínica en España. Serie monografías*.. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina, Arán Ediciones, pp. 55-70.

Department of Communities and Local Government, 2009. *Multi-criteria analysis: a manual*. Consultado e., London: s.n.

Diggory, P. & Franks, W., 1994. Glaucoma: systemic side effects of topical medical therapy - a common and under recognised problem. *Journal of the Royal Societ of Medicine*, Volumen 87, pp. 575-576.

Eichler, H. y otros, 2008. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit-risk data: a mounting dilemma. *Nature Reviews Drug Discovery*, Volumen 7, pp. 818-826.

EMA, 2009. *Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informed regulatory decisions about medicinal products*, London: EMA.

EMA, 2012. *EudraVigilance*. [En línea]  
Available at: <http://www.adrreports.eu/es/index.html>  
[Último acceso: 2 January 2015].

European Medicines Agency, 2007. *European Public Assessment Report (EPAR): Acomplia*, London: EMA.

European Medicines Agency, 2010. *Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment*, London: European Medicines Agency.

European Medicines Agency, 2011. *Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network*, London: European Medicines Agency.

European Medicines Agency, 2011. *Work package 3 report: Field tests*, London: European Medicines Agency.

European Medicines Agency, 2012. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report*, London: European Medicines Agency.

European Medicines Agency, 2012. *Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes*, London: European Medicines Agency.

European Medicines Agency, 2013. *ICH Guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)*. London: EMA.

García Rodríguez, L., Ruigómez, A. & Hasselgren, G., 1998. Comparison of mortality from peptic ulcer bleed between patients with or without peptic ulcer antecedents. *Epidemiology*, 9(4), pp. 452-456.

Garrison, L. P., Towse, A. & Bresnahan, B. W., 2007. Assessing a structured quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis. *Health Affairs*, Volumen 26(3), pp. 684-695.

Graham, D. y otros, 2005. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, Volumen 365, pp. 475-481.

Graham, D. y otros, 2010. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*, Volumen 304, pp. 411-418.

Haffner, S. y otros, 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, Volumen 339, pp. 229-234.

Hammond, J., Keeney, R. & H, R., 1999. *Smart Choices: A Practical Guide to making Better Decisions*. Boston: Harvard Business School Press.

- Hernández-Díaz, S. & García-Rodríguez, L., 2000. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*, Volumen 160, p. 2093–2099.
- Hernández-Díaz, S., Varas-Lorenzo, C. & García-Rodríguez, L., 2006. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic & Clin Pharmacol & Tox*, Volumen 98, pp. 266-274.
- Holden, W. L., Juhaer, i. J. & Dai, W., 2003. Benefit-risk analysis: a proposal using quantitative method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, Volumen 2, pp. 611-6.
- Hoogendoorn, M. y otros, 2011. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *European Respiratory Journal*, Volumen 37, pp. 508-515.
- Hudson, M., Richard, H. & Pilote, L., 2005. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib or non-steroidal antiinflammatory drugs: population based study. *BMJ*, 11 June. Volumen 330.
- Huerta, C., Garcia Rodriguez, L., Moller, C. & Arellano, F., 2001. The risk of obstructive airways disease in a glaucoma population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Volumen 10, pp. 157-163.
- Hugues, F., Matte, J., C, L. J. & Salem, A., 1992. Effects of beta-adrenoreceptors blocking eye drops in patients with chronic bronchitis. *Therapie. Therapie*, Volumen 47, pp. 211-215.
- Hulett, D. & Hillson, D., 2006. Use Decision Trees to Make Important Project Decisions. *PM Network*, May.
- Hulett, D., s.f. *Decision tree analysis for the risk averse organization*, Los Angeles: Project risk.
- Johansson, S., Wallander, M., Ruigómez, A. & García-Rodríguez, L., 2001. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *European Journal of Heart Failure*, Volumen 3, pp. 225-231.
- Kannel WB, S. P. M. P., 1979. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *American Journal of Cardiology*, 44(1), pp. 53-59.
- Last, J., 2001. *A dictionary of epidemiology*. 4 ed. Oxford: Oxford University Press.
- Lynd, L. & O'Brien, B., 2004. Advance in risk-benefit evaluation using probabilistic simulation methods: an application to the prophylaxis of deep vein thrombosis. *J Clin Epidemiol*, Volumen 57, pp. 795-803.
- Maguire, A., Blak, B. & Thompson, M., 2009. The importance of defining periods of complete mortality reporting for research using automated data from primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Volumen 18, pp. 76-83.
- Mamdani, M., Juurlink, D., Lee, D. & al, e., 2004. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*, Volumen 363, p. 1751–1756.

Marschnera, I. C., Embersonc, J., Irwigd, L. & Walter, S. D., 2004. The number needed to treat (NNT) can be adjusted for bias when the outcome is measured with error. *J Clin Epidemio*, Volumen 57, p. 1244–1252.

Medicines Healthcare Products Regulatory Authority, 2014. *Bisphosphonates*, London: MHRA.

Metropolis, N. & Ulam, S., 1949. The Monte Carlo method. *Journal of the American Statistical Association*, Volumen 44, pp. 335-341.

MHRA, 2010. *MHRA public assessment report. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks in the general population*. s.l.:MHRA.

MHRA, 2010. *Rosiglitazone (Avandia, Avandamet): Withdrawal from clinical use*, London: MHRA.

MHRA, 2014. *Bisphosphonates*, London: s.n.

Miller, M., Lee, J., Miller, D. & Wenzel, E., 2007. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine*, 101(3), pp. 481-489.

Monane, M. y otros, 1994. Topical glaucoma medications and cardiovascular risk in the elderly. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 55(1), pp. 76-83.

NICE, 2009. *ype 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes*, London: NICE.

Nissen, S. & Wolski, K., 2007 . Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.. *N Engl J Med*, Volumen 356, pp. 2457-2471.

O'Hagan, A. y otros, 2005. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies.. *Pharmacoeconomics*, Volumen 23, pp. 529-536.

O'Shea, J., Harvey, R. & Infield, D., 2002. *Diagnosis and management of primary open angle glaucoma: a photo-essay for health professionals*.. s.l.:s.n.

Office for National Statistics, 2014. *Office for National Statistics*. [En línea]

Available at: <http://www.ons.gov.uk/ons/taxonomy/index.html?nscl=Deaths#tab-data-tables>

Pérez Gutthann, S., García Rodríguez, L. & Raiford, D., 1997. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*, 8(1), pp. 18-24.

Rothman, K., Greenland, S. & Lash, T., 2008. *Modern Epidemiology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.

Royal Pharmaceutical Society, 2009. *British National Formulary*. 54 ed. s.l.:Pharmaceutical Press.

Ruigómez, A., Johansson, S., Wallander, M. & García-Rodríguez, L., 2001. Gender and drug treatment as determinants of mortality in a cohort of heart failure patients. *European Journal of Epidemiology*, Volumen 17, pp. 329-335.

Sackett, D. L., 1989. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, Volumen 95, pp. 2S-4S.

Sackett, D. L. y otros, 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, Volumen 312, p. 71.

Smolina, K., Wright, F., Rayner, M. & Goldacre, M., 2012. Incidence and 30-day case fatality for acute myocardial infarction in England in 2010: national-linked database study. *European Journal of Public Health*, 21 March.

Sonnenberg, F. & Beck, J., 1993. Markov models in medical decision making: A practical guide. *Medical Decision Making*, Volumen 4, pp. 322-338.

Spiegelhalter, D. & Best, N., 2003. Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Statistics in medicine*, 22(3), pp. 3687-3709.

Spouge, J., 1999. *A Guide To Quantitative Risk Assessment for Offshore Installations*, London: CMPT.

Spouge, J., 1999. *A guide for Quantitative Risk Assessment for Offshore Installations: Publication 99/100a*, Aberdeen: CMPT publication.

Stevenson, M., Oakley, J. & Chilcott, J., 2004. Gaussian process modeling in conjunction with individual patient simulation modeling: a case study describing the calculation of cost-effectiveness ratios from the treatment of established osteoporosis. *Med Decis Making*, Volumen 24, pp. 89-100.

Stewart, W. & Garrison, P., 1998. B-blocker-induced complications and the patient with glaucoma, newer treatment to help reduce systemic adverse events. *Archives of Internal Medicines*, Volumen 158, pp. 221-226.

Strom, B., 2005. *Pharmacoepidmiology*. 4 ed. Chichester: Wiley & Sons.

Teng, T., Finn, J., Hobbs, M. & Hung, J., 2010. Heart Failure: Incidence, Case Fatality, and Hospitalization Rates in Western Australia between 1990 and 2005. *Circulation Heart Failure*, Volumen 3, pp. 236-243.

The European Medicines Agency, 2009. *Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informed regulatory decisions about medicinal products*, London: European Medicines Agency.

Therneau, T. & Grambsch, P., 2010. *Modelling survival data: extending the Cox model (statistics for biology and health)*. New York: Springer.

UKMi, 2002. *New medicines on the Market. Evaluated information for the NHS. Rofecoxib (Vioxx Acute)*. Leeds: UKMi.

Varas-Lorenzo, C., Maguire, A., Castellsague, J. & S, P.-G., 2007. Quantitative assessment of the gastrointestinal and cardiovascular risk-benefit of celecoxib to individual NSAIDs at the population level. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Volumen 16, pp. 366-376.

Waldock, A., Snape, J. & Graham, C., 2000. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *British Journal of Ophthalmology*, Volumen 84, pp. 710-713.

Ward, K., Archambault, R. & Mersfelder, T., 2010. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature.. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volumen 67, pp. 206-213.

Wedzicha, J. & Donaldson, G., 2003. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care*, 48(12), pp. 1204-1213.

World Wide Words, s.f. *World Wide Words*. [En línea]

Available at: <http://www.worldwidewords.org/weirdwords/ww-ins1.htm>

[Último acceso: 12 November 2014].

# APENDICES

## APÉNDICES

### 1. Apéndice 1: ejemplo del MCDA, aplicación al fármaco rimonabant

En este ejemplo, los investigadores de la EMA proporcionaron la aplicación del MCDA a fármaco rimonabant que fue aprobado para tratar el sobre peso y obesidad. Por lo tanto, el beneficio fue la pérdida de peso que consigue sin embargo existía unos posibles efectos adversos observados en los ensayos clínicos. Como se ve en la diapositiva, la licencia fue retirada unos tres años tras su aprobación; se había pensado que además de usarse para la obesidad se usaría para el manejo de la diabetes tipo 2.

**Case study: Acomplia**

active substance: rimonabant 20 mg

**Proposed indications:**

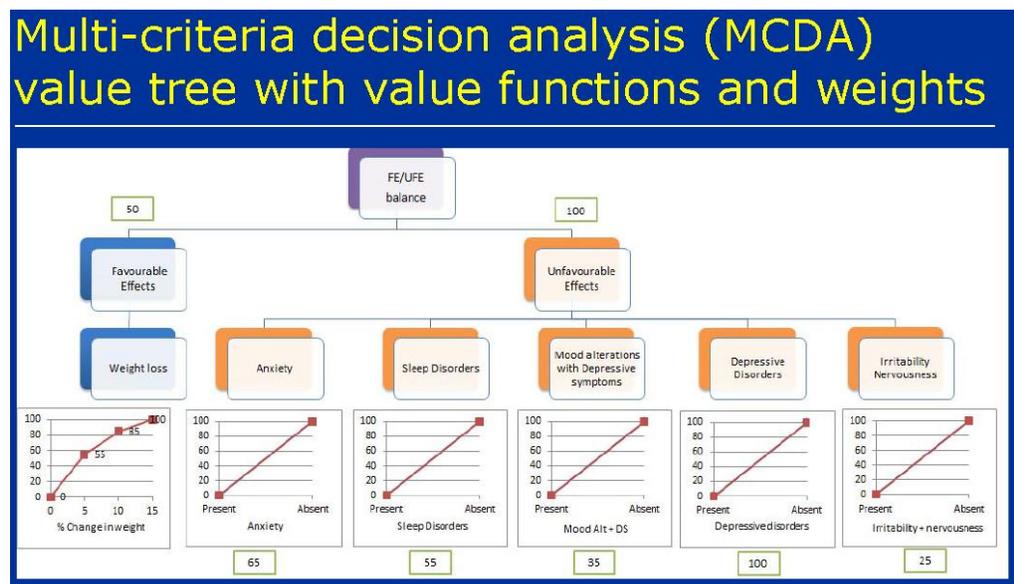
- Management of multiple cardiovascular risk factors
- Weight management
- Type 2 diabetes
- Dyslipidaemia
- Smoking cessation

▶ 19 Jun 2006: approved for obesity and over-weight patients.

▶ 16 Jan 2009: marketing authorisation withdrawn in light of post-approval data on the risk of psychiatric adverse reactions



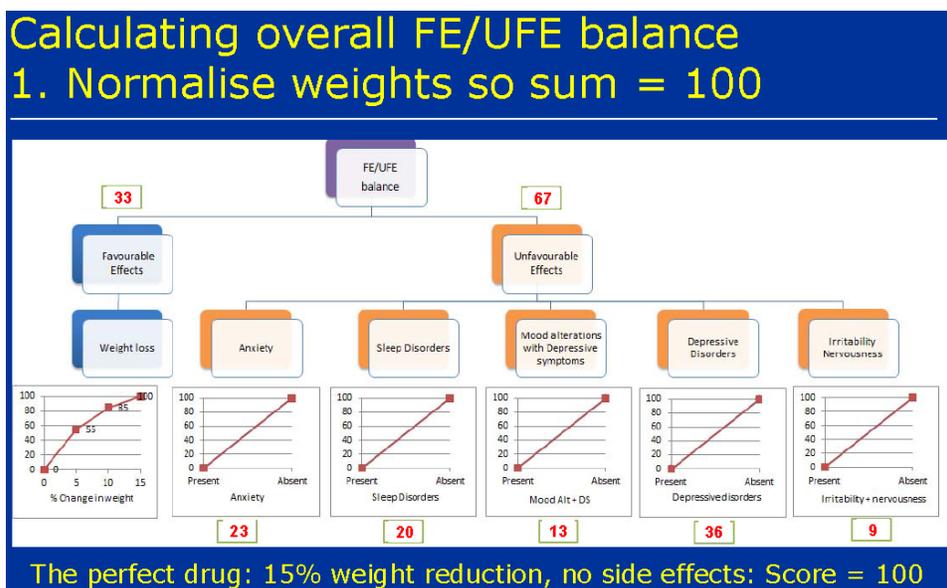
1) El primer paso en la aplicación del MCDA es definir los acontecimientos de interés tanto de beneficio (pérdida de peso) como los efectos negativos; estos se dibujan como ramas en el árbol de decisión que se observa en el gráfico. Es muy importante haber documentado y justificado la elección de acontecimientos que definan tanto los beneficios como los riesgos ya que obviar un acontecimiento relevante puede cambiar el balance entre riesgos y beneficios. Entonces se procede a la asignación de las ponderaciones de los efectos; estos reflejan la importancia, o severidad de cada efecto. En el ejemplo se ve que se habían aplicado un valor de 50 a los efectos favorables (pérdida de peso) y un valor de 100 al conjunto de los posibles efectos no favorables ya que estos pueden incluir trastornos depresivos lo cual podrían considerarse más importante que la pérdida de peso. Asimismo se aplica un valor de importancia a cada acontecimiento, desde la ansiedad y los trastornos del sueño hasta los cambios de personalidad y síntomas de depresión.



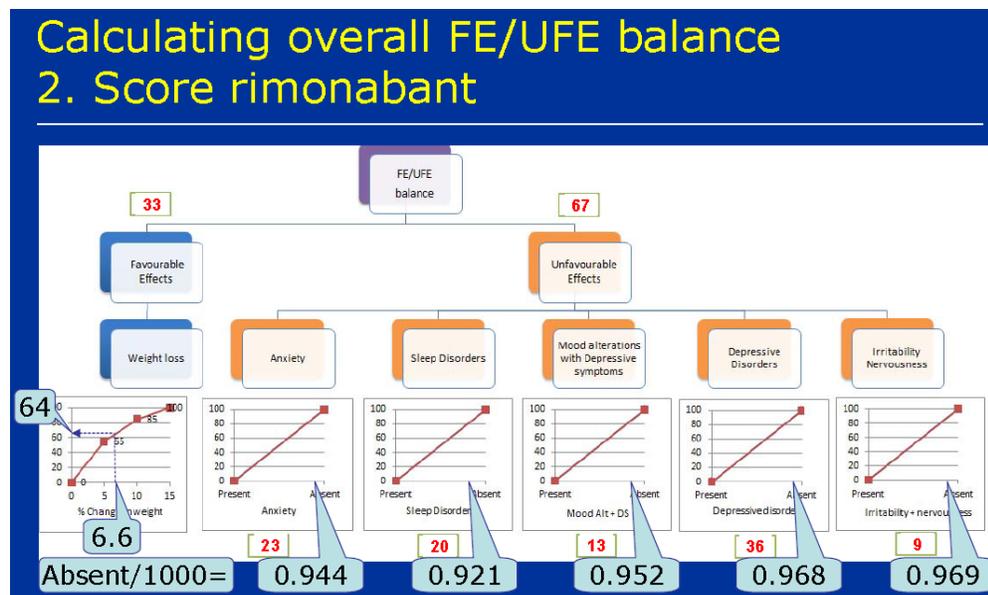
En gráfico se ven las “curvas de preferencias”. Estas curvas se obtienen según la opinión de expertos o bien según la opinión de pacientes; en el caso de la pérdida de peso se ve que lo más preferible es que el tratamiento se asocie con una reducción del peso corporal alrededor de un 15%. Un valor de 100 representa lo más preferible mientras que un 0 representa lo que es menos preferible. Se observa que la curva no es lineal para el cambio en peso lo cual se puede interpretar que la opinión sobre la preferencia no aumenta mucho entre una pérdida del 10% hasta una pérdida del 15%. Mientras que se

ha opinado que la pérdida de un 5% es mucho más preferible que no perder nada. Para otros acontecimientos la curva es sencillamente una línea que denota, en el caso de los acontecimientos adversos, que la ausencia del acontecimiento es totalmente preferible. En el texto de la tesis existe otro ejemplo de cómo se calculan las curvas de preferencia. Cabe destacar que el método de MCDA requiere una estimación de preferencia y también del valor de cada acontecimiento, los cuales son estimaciones subjetivas y por lo tanto susceptibles a ser cuestionables por su validez y fiabilidad. Mientras es totalmente coherente que los métodos para la evaluación beneficio-riesgo apliquen preferencias y valores sobre la severidad de los acontecimientos con el objetivo de poner los beneficios y riesgos sobre la misma escala y así permitir comparaciones directas entre las opciones terapéuticas. Sin embargo, los métodos como MCDA usan estas preferencias/ponderaciones como piezas fundamentales y por tanto cualquier equivocación en cualquier de estos parámetros subjetivos daría lugar a resultados erróneos. Además, un problema de usar valores de preferencia es lo de incorporar la incerteza en estas estimaciones y de momento la EMA no propone una solución a este tema.

- 2) En el siguiente paso lo único que se hace es “normalizar” los valores de cada acontecimiento para que así se sumen a cien. La suma se hace a cada nivel del árbol para que los FE y los UFE sumen a cien y los acontecimientos dentro de cada rama también sumen a cien; los acontecimientos con mayor peso tienen mayor importancia.

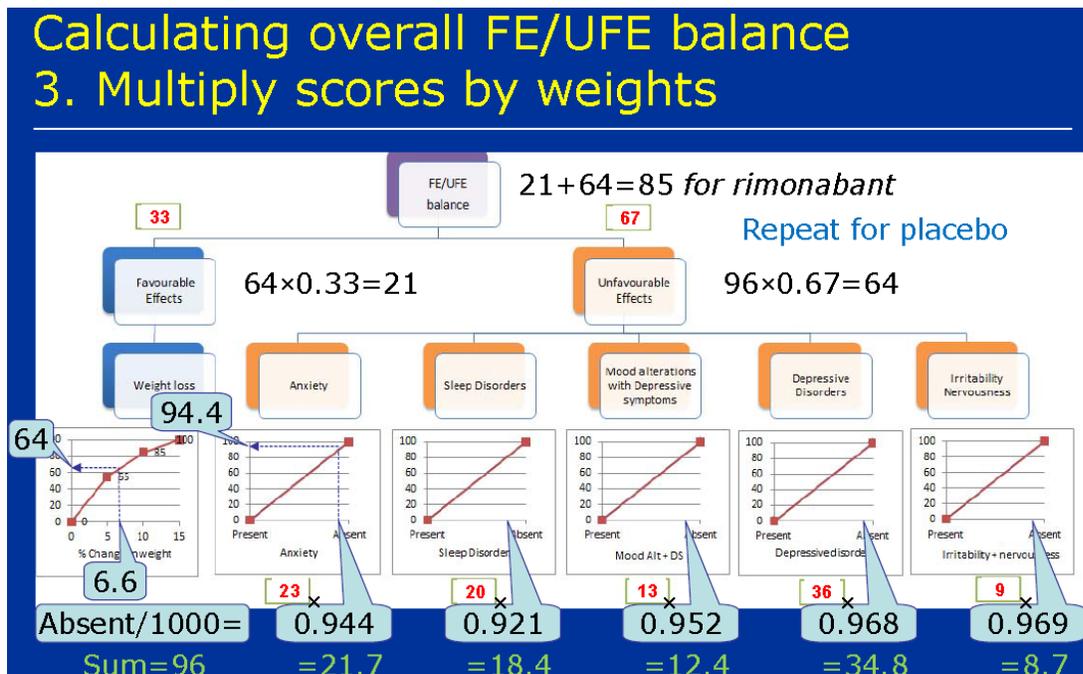


- 3) En este paso se incorporan los resultados procedentes de estudios. En el ejemplo, un ensayo clínico ha proporcionado la medida de eficacia; precisamente se puede esperar una reducción de peso corporal del 6.6% lo cual se traduce a un valor de 64. La información sobre los acontecimientos también procede de un ensayo clínico. Los números presentados en el gráfico son la prevalencia de paciente que no hayan sufrido el acontecimiento; por ejemplo, un 5.6% de los pacientes sufrieron un ataque de ansiedad durante el seguimiento y por tanto la proporción para los cuales hay una ausencia de ansiedad es 0.944. Cabe recordar que los valores asociados con los acontecimientos adversos son por lo tanto positivos (ausencia) y por lo tanto se pueden sumar a los positivo que los beneficios brindan.



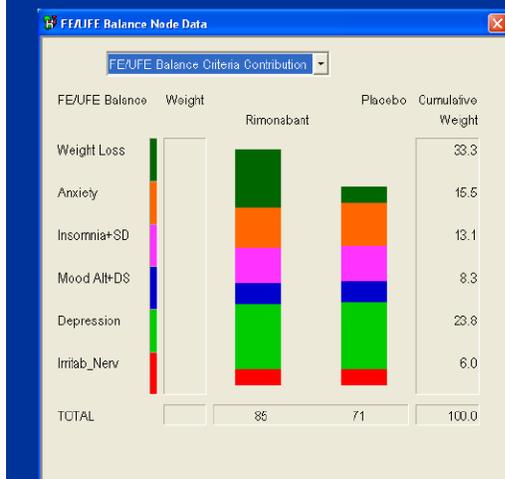
- 4) En el siguiente paso se describe cómo se integran los datos de los estudios descritos en el paso anterior para crear cuantificar el balance de riesgos y beneficios. Esto se realiza al multiplicar las ponderaciones de cada acontecimiento (su importancia relativa) por su valor de preferencia (que procede de la curva de preferencia y los datos empíricos). Se suman las cifras resultantes para los beneficios y luego para los acontecimientos adversos. Entonces estas dos sumas se ponderan según el peso relativo asignado a los riesgos y a los beneficios para obtener el valor la evaluación

beneficio-riesgo para la opción terapéutica. Este valor, de entre 0 y 100, tiene una interpretación que cuanto más cerca a 100 mejor es el fármaco. Pero, esta cifra carece de interpretación sin que se calcule para otras opciones terapéuticas (incluyendo la de no tratamiento/placebo). Entonces se pueden comparar entre las opciones; como mínimo el fármaco tiene que ser mejor que el placebo. Ya que podemos suponer que el ensayo clínico habrá concluido que el fármaco es más eficaz que el placebo, si el valor de la evaluación beneficio-riesgo del fármaco se parece a él del placebo, entonces es que se considera que efectos adversos contrarrestan el efecto positivo del fármaco.



- 5) La suma para rimonabant da un valor de la evaluación beneficio-riesgo de 85 comparado con un valor para placebo de 71; se puede comparar la contribución de cada acontecimiento que componen el balance de riesgos y beneficios. En gráfico destaca que la diferencia en la evaluación beneficio-riesgo entre placebo y rimonabant se debe a la diferencia de eficacia ya que el efecto de pérdida de peso representado por el bloque verde oscuro es el único componente que demuestra una diferencia clara entre rimonabant y placebo; la contribución de los efectos adversos son parecidas.

## Overall results as stacked bar graph

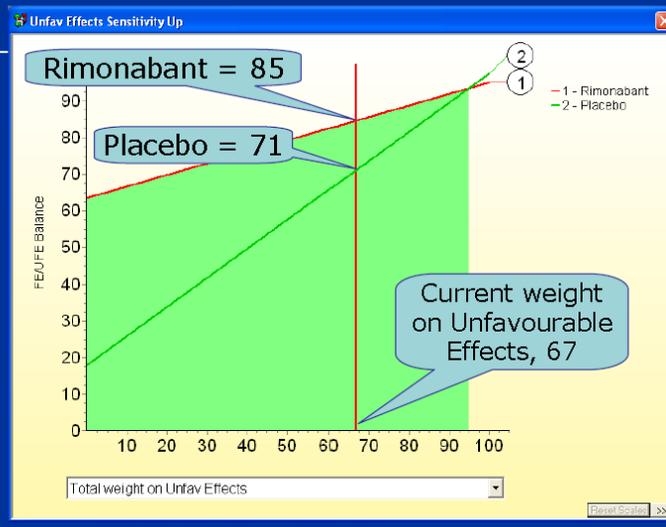


- Rimonabant better than placebo for weight loss
- Rimonabant very slightly worse for side effects
- This result from data in the public assessment report

6) A pesar de que no se puede examinar toda la variabilidad e incerteza que pueda existir, por lo menos es posible evaluar la contribución de algún componente al aplicar un análisis de sensibilidad. En este caso se varía el peso que se ha asignado a los riesgos (en total) con el beneficio; originalmente se le ha asignado el doble de peso a los riesgos dando valores de 67 para los riesgos y 33 al beneficio. Al cambiar estas ponderaciones se cambiara el resultado de la evaluación beneficio-riesgo (de 85 para rimonabant y de 71 para el placebo). Al aumentar el peso a los riesgos se disminuye el valor beneficioso que brinda rimonabant y así llegará un momento cuando los riesgos contrarrestarán los beneficios y el placebo llegará a ser la opción preferida. El siguiente gráfico demuestra que se tendría que aumentar el peso de los riesgos casi hasta 100, y por tanto sin dar casi ninguna relevancia a los beneficios, para que el placebo igualará el rimonabant en términos de la evaluación beneficio-riesgo. Por tanto, este análisis de sensibilidad da la conclusión que la opinión favorable de rimonabant no depende del valor relativo entre los riesgos y los beneficios. Sin embargo, este es sólo uno de las variables que se deberían examinar para evaluar su impacto sobre la opinión del fármaco bajo estudio.

## Is the result sensitive to the weights on the effects?

A substantial increase in the weight on Unfavourable Effects would be required for the Placebo to be at most just slightly preferred.



- 7) En el siguiente gráfico se observa las diferencias entre rimonabant y placebo para cada uno de los acontecimientos (incluyendo la pérdida de peso en verde), y se llega a la misma conclusión expresada anteriormente que la diferencia de la evaluación beneficio-riesgo se debe a la mejora en el beneficio.

## Compare rimonabant with placebo

The Sorts window displays a comparison between Rimonabant and Placebo. The table below shows the results for various effects.

Model Order	Cum Wt	Diff	Wtd Diff	Sum	
FEUFE Balance	Weight Loss	33.3	46	15.3	15.3
Unfav Effects	Irritab_Nerv	6.0	-2	-0.1	15.1
Unfav Effects	Mood Alt+DS	8.3	-2	-0.1	15.0
Unfav Effects	Depression	23.8	-2	-0.4	14.6
Unfav Effects	Anxiety	15.5	-3	-0.5	14.1
Unfav Effects	Insomnia+SD	13.1	-4	-0.5	13.6
		100.0		13.6	

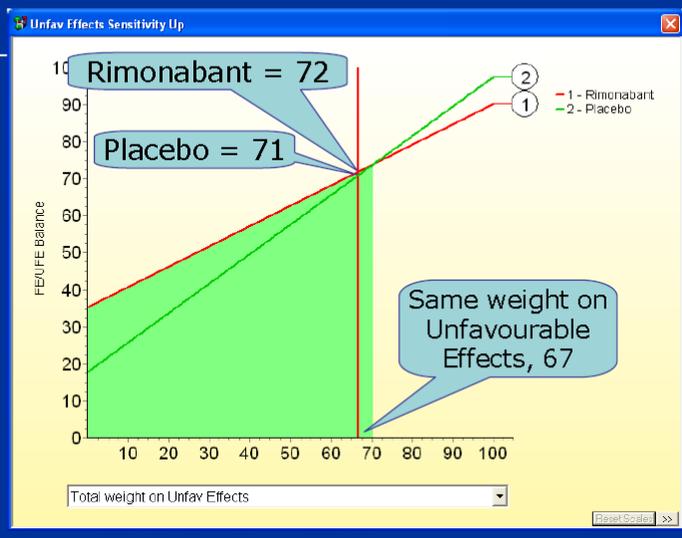
- 8) Al ejemplo de rimonabant se le hace una actualización al aplicar unos datos que fueron publicados unos años más tarde. La evidencia nueva apuntaba que las incidencias de los efectos adversos eran el doble de lo que se había estimado al aprobar la licencia para rimonabant. Además, parece que

rimonabant era menos eficaz a reducir el peso corporal. Esto resulta en una disminución de los valores de todos los acontecimientos para rimonabant y por lo tanto una suma de la evaluación beneficio-riesgo menor. Con esta evidencia se obtiene un valor de 72 que es casi igual que la evaluación beneficio-riesgo ya obtenido para el placebo. Esto indicaría que, en general, el fármaco no es mejor que ningún tratamiento cuando se tiene en cuenta los riesgos además del efecto positivo que tiene. Estos resultados concuerdan con el hecho que en el 2009 la licencia para rimonabant fue retirada.

## Post approval: new evidence of psychiatric side effects

Double all proportions of unfavourable effects.  
Halve weight-reducing effect.

Now rimonabant looks only marginally better than the placebo.



## 2. Apéndice 2: cómo decidir la localización de un vertedero nuclear, un ejemplo de MCDA tradicional

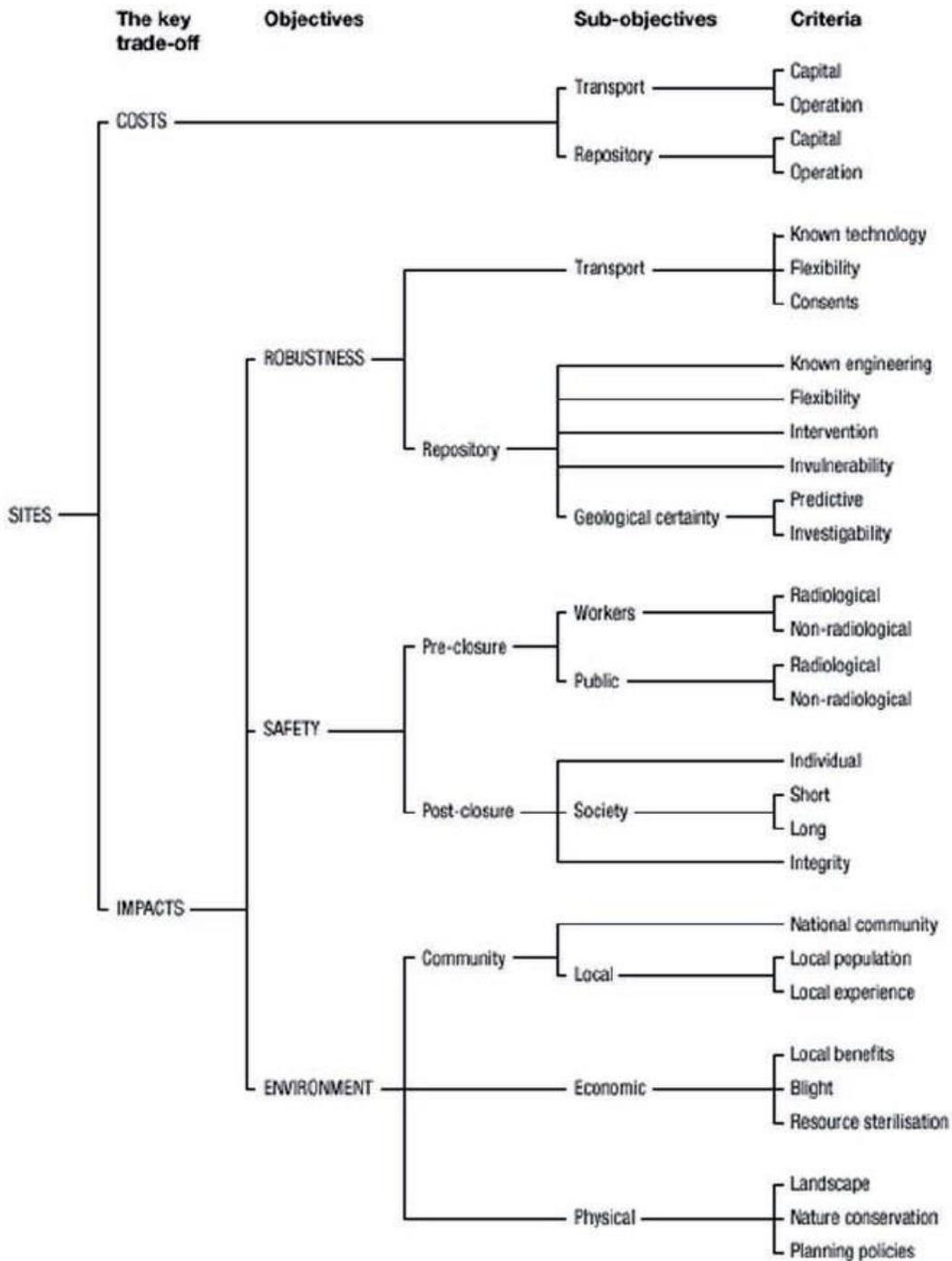


Figura A2.1. El árbol de valores para la toma de decisión para asignar el lugar de un vertedero radioactivo [fuente: (Department of Communities and Local Government, 2009) página 80]

### **3. Apéndice 3: protocolo resumido del estudio sobre glaucoma en el Reino Unido**

#### **AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF OPEN ANGLE GLAUCOMA IN THE UK: CHARACTERISTICS, OUTCOMES AND PREDICTION OF POTENTIAL ADVERSE EVENTS**

##### **Aim**

The aim is to characterise patients who suffer from glaucoma and to estimate the expected numbers of serious adverse event occurrence for different therapeutic regimens and compare the expected outcomes to the observed outcomes. Additionally, we aim to describe changes overtime in patient characteristics and prescribing habits.

##### **Research questions**

Given the lack of information on drug utilisation, detailed epidemiology, and risk factors for potential adverse outcomes among glaucoma patients, the following questions will be answered:

1. What are the characteristics of glaucoma patients in UK primary care and how do they differ by therapy?
  - a. Have these characteristics changed over time?
2. What is the expected rate of potential adverse events that would occur among glaucoma patients due to their underlying risk?
3. What is the observed rate of the occurrence of potential adverse events among glaucoma patients?

##### **Methods**

The project will involve two separate phases. The first phase will address the characterisation of glaucoma patients and patients exposed to the principal therapies for OAG. The second phase will estimate the occurrence of potential adverse events that can be expected due to the underlying risk of the events among glaucoma patients and not due to exposure to treatment. This calculation will require the incidence rates in the general patient population (not the glaucoma patient population) of the outcomes of interest broken down by their principal risk factors.

## Principal adverse events and their risk factors

The principal outcomes of interest will be heart failure, asthma and COPD exacerbation, and all cause mortality. The principal risk factors for these constitute the set of covariates required for the project.

Outcome	Risk factors identifiable in primary care
Asthma/COPD exacerbation	History of asthma/COPD, age, sex, high BMI
Heart Failure	History of heart failure, age, sex, hypertension, high BMI, diabetes, low HDL
Death	Age and sex

## Data source

Patients for this study will be selected in The Health Improvement Network (THIN). The current version of THIN (THIN0801) includes computerised anonymised longitudinal patient medical records retrieved from general practices in the UK until January 2008. THIN contains data on 6.8 million patients from 382 practices of whom 2.9 million are actively registered. There are currently 37 million patient-years of research quality follow-up. The data available to researchers consist of demographic, medical and prescription information at individual patient level. In addition, there is information on referral to specialists, diagnostics and laboratory results, some lifestyle characteristics and other measurements taken by general practitioner. Diagnoses are coded via Read codes and drug prescriptions are coded via Multilex codes. At the patients' post code level, socioeconomic (Townsend) and area of living (rural/urban) information is also available. EPIC is the company that administrates THIN and EPIC does not have access to any personal identifiable information (such as patient/GP names, addresses, postcodes and full date of birth) from participating practices or patients.

Data validity has been examined and special data quality parameter to ensure periods of completeness of follow-up has been developed.

## Phase 1: Characterisation study of glaucoma patients and outcomes

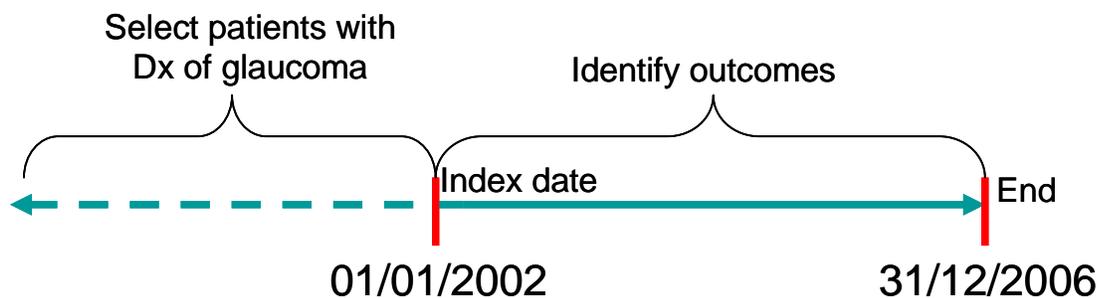
### Inclusion & exclusion criteria, index date and follow-up

All acceptable patients with a diagnosis of glaucoma (see appendix) prior to 1/1/2002 and who were permanently registered on 1/1/2002 and whose practice had a computerisation date and AMR date prior to 2002. These latter dates maximise the reporting quality of the practice. Patients will be excluded if they do not have at least 12 months of computerised records prior to the index date.

The index date is 1/1/2002 for all patients.

Relevant outcomes will be identified for follow-up in the period comprised from 01/01/02 until 31/12/2006. Figure 3.3.1 describes the study logistics.

**Figure 1.** Patient selection and follow-up



#### **Defining covariates at index date**

In order to describe the risk profile of glaucoma patients with respect to the outcomes of interest, namely heart failure, asthma and COPD exacerbation and death the following covariates will be extracted from THIN (see section 3.2). These will be from records at or before the index date.

#### **General covariates**

*For measurements such as cholesterol all records will be extracted, however the closest measurement prior to index date will be used.*

- Age (at index date); sex; time since diagnosis; registration date; Townsend quintile (Socio-economic status); smoking status
- BMI; total cholesterol; HDL; LDL; blood pressure (systolic & diastolic); waist circumference
- Time since first diagnosis of glaucoma

#### **Co-morbidities**

*Any history of the following conditions will be extracted:*

- Coronary heart disease (CHD); congestive heart failure (CHF); asthma; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); diabetes; and hypertension (HBP)

### **Co-medication**

*All of the following prescriptions prior to index date will be extracted. Current or recent use will be defined as a prescription in the 60 days prior to the index date.*

#### Glaucoma therapy

- Timolol maleate; latanoprost (Xalatan); combination of timolol and latanoprost; other prostaglandin drug (not latanoprost); other beta-blocker drugs (not timolol); other glaucoma therapy

#### CHF therapy

- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; angiotensin-II receptor antagonists

#### Asthma/COPD therapy

- Adrenoceptor agonists; antimuscarinic bronchodilators; theophylline; compound bronchodilators

### **Defining outcomes during follow-up**

The following covariates will be sought from the records corresponding to the follow-up period:

- Transfer out date; last collection date; vital status at end of follow-up (i.e., occurrence of death)
- CHF; CHD; COPD; asthma; asthma or COPD exacerbation; asthma/COPD hospitalisation

### **Analysis plan**

#### **Baseline characterisation of patients**

Descriptive statistics of the entire glaucoma cohort at baseline (index date) will be given. Data cleaning will be performed to identify extreme values that are clearly erroneous.

Continuous variables, [age, BMI, total cholesterol, HDL, LDL, waist circumference (where available), systolic and diastolic BP, time since diagnosis of glaucoma] will be described using the mean, standard deviation, standard error, median, lower and upper quartiles and extreme values. The proportion of missing values will also be given. For discrete variables [sex, and comorbidities and comedications cited in 3.3.2] the percentage (prevalence) with the condition will be given along side the standard error of the

percentage. Prevalence of glaucoma therapy will be given as “ever exposed to therapy” and “current use of therapy”.

The next step will be to break down the above characteristics according to current glaucoma therapy [timolol; latanoprost; other; none]. Statistical tests will be performed to check for differences in the patient characteristics according to therapy, especially between the patients prescribed timolol maleate and latanoprost. If necessary, regression modelling will be applied to differentiate between the therapeutic groups.

### **Occurrence of outcomes**

For the outcomes cited in 3.3.3 [Death, CHF, CHD, asthma, COPD, COPD/asthma exacerbation, COPD/asthma hospitalisation], overall numbers in the five year period will be given as well as the crude incidence rate. Age and sex standardised death rates will be given as well as age and sex standardised rates of CHF and COPD/asthma exacerbation. The rates and numbers will also be given by the main therapy groups according to the therapy being prescribed at index date. These incidence rates will also be calculated according to calendar year as exposure near 1/1/02 may have less relevance on outcome when examining rates in 2006 compared to 2002, since treatment may have changed in the interim.

### **Characterising differences in patient characteristics and prescribing patterns**

The aim is to simply describe whether the characteristics have changed overtime with special reference to whether the degree of adherence to contra-indication warning has changed. For instance, we will observe whether the prevalence of COPD sufferers among patients prescribed timolol maleate has changed between 2002 and 2007. The same procedure defined in sections 3.1 to 3.3.4 (with the exception of 3.3.3) will be followed except that the index date will be 1/1/2007 and there will be no data on outcomes from a follow-up period after this date.

### **Phase 2: Estimating occurrence of potential adverse events in glaucoma patients**

#### **Justification**

In order to estimate whether a drug affects the occurrence of adverse events, we need to estimate the frequency of events that would be expected if therapy had no negative effect, i.e., provide the underlying rates of the events. The number of events that occur above those expected would be classified as events attributable to drug exposure. Such a number is key in assessing the risk-benefit

balance of therapy. Therefore, we require the incidence rates of the three outcomes of interest (death, CHF, asthma/COPD exacerbation) according to the principal risk factors for each condition from the general population. The incidence (or risk) can then be assigned to each patient in the glaucoma cohort and the expected number of events estimated through simulation models.

For the above reason, we aim to extract the incidence rates of the CHF and asthma/COPD exacerbation from all patients in THIN. Death can be obtained from National Statistics.

### **Inclusion & exclusion criteria and follow-up period**

All acceptable and permanently registered patients in THIN on 1/1/06 will be extracted whose practices have a computerisation and AMR date prior to 1/1/06. All patients must have at least 12 months computerised records prior to 1/1/06. Follow-up time will be from 1/1/06 to 31/12/06.

### **Methods**

#### **Covariates to be assigned at index date**

All patients will be assigned a flag for each of the following variables:

- Age (in five year age groups); sex; history of CHF; BMI (cut off at 25); current smoker; diabetes; history of CHD; history of diagnosed hypertension; total cholesterol (cut-off: 7 mmol/l); Townsend quintile (socio-economic status)

#### **Incidence calculation**

Incidence of CHF and asthma/COPD exacerbation will be calculated; exacerbation will include hospitalisation.

Incidence rates will be calculated separately for patients with or without history of the condition. For patients without history of the condition, person-time will end at the earliest of date of either the event, death/transfer out or end of follow-up. Among patients with history of the condition, person time will end at the earliest of death/transfer out or end of follow-up.

#### CHF

For CHF, occurrence of events will be broken down by age and sex and by the principal risk factors for the condition from which incidence rates can be calculated. All combinations of the covariates will be used.

### Asthma

For asthma/COPD exacerbation, occurrence of events will be broken down by age and sex and BMI from which incidence rates can be calculated. All combinations of the covariates will be used.

### **Application of the incidence rates to glaucoma patients**

Incidence rates are calculated by dividing the case counts by the total person year follow-up for each combination of the covariates.

As we have obtained the same covariates on the glaucoma patients as used in the incidence tables for CHF and asthma/COPD exacerbation, we then assign each glaucoma patient to his/her incidence rate corresponding to the same combination of covariates. As the incidence rates are derived from the general THIN population these will be the incidence rates in the absence of an effect of treatment. Death rates will be obtained from UK national statistics.

In order to simulate event occurrence, methods such as Discrete Event modelling will be applied. From these models additional scenarios of drug exposure can be modelled, and risk benefit of therapeutic options can be estimated at the patient population level. These models are being developed in collaboration with the University of London. Also, standard epidemiological statistics, such as the Attributable Fraction will be used.

## 4. Apéndice 4: determinantes de la EPOC y la insuficiencia cardiaca

These risk factors should be defined in the patient cohort in order to enable accurate incidence estimation.

### Heart failure

Principal risk factors: Hx CHF, age, sex, systolic blood pressure, BMI, diabetes, HDL, heart rates, systolic and diastolic blood pressure. Pulse pressure, and left ventricular hypertrophy are also described risk factors but may be infrequently reported in primary care.

### MI

Principal risk factors (QRISK score) : Hx CVD, age, sex, total cholesterol, HDL cholesterol, Systolic Blood pressure, BMI, smoking status.

### Asthma/COPD exacerbation

Principal risk factors: Hx asthma (required), age, sex, BMI

### Death

Expected death rates will be given by age, sex as per UK national statistics.

### Case fatality

Case fatality rates in sufferers of COPD/asthma exacerbation and among cases of CHF and CVD will be found from medical literature.

## 5. Apéndice 5: descripción de las opciones terapéuticas y sus posibles efectos adversos para el glaucoma en el Reino Unido

The main therapy for glaucoma used to be timolol maleate, a topical  $\beta$ -blocker. There are now other treatments available for glaucoma therapy. They include a prostaglandin analogue (latanoprost),  $\alpha_2$ -agonist (brimonidine, apraclonidine [adjunct]) and a carbonic anhydrase inhibitor (dorzolamide).

The levels of beta-blockers systemically absorbed through the application of timolol maleate drops are low in relation to orally administered  $\beta$ -blockers. However, among susceptible patients topically applied  $\beta$ -blocker exposure has been associated with exacerbation of congestive heart failure and bronchoconstriction. Consequently, beta-blockers are contraindicated for patients with heart failure, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as to systemic absorption may exacerbate these conditions.

In contrast, the prostaglandin analogues seem to be relatively free from systemic absorption and hence systemic adverse reactions. There are no contraindications for the prostaglandin class and potential adverse effects do not affect areas of the body other than close to the eyes, such as darkening of the iris.

Despite the difference in safety profile, the British National Formulary states that “a topical beta-blocker or a prostaglandin analogue is commonly the drug of first choice”. The BNF (54) cites that drugs in the classes of beta blockers, prostaglandins and sympathomimetics can be used in IOP reduction. In other countries such as the US prostaglandin treatment is now approved as first-line therapy. Furthermore, in the UK whilst the scope of therapeutic guidelines for glaucoma has been set out, the National Institute of Clinical Excellence aims to issue final guidelines regarding therapy in April 2009.

### First-line therapy

The BNF states “A topical beta-blocker or a prostaglandin analogue is commonly the drug of first choice.”, thus beta-blockers and prostaglandins seem to be equally considered as first-line therapy in the UK. However, in the US prostaglandin treatment, specifically latanoprost (

Xalatan) was approved as first-line therapy by the FDA at the beginning of 2003 [reported in Medscape Today<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>, January 3<sup>rd</sup> 2003: “The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved the once-daily prescription eye drop latanoprost (Xalatan) as an initial treatment for elevated intraocular pressure (IOP) associated with open-angle glaucoma or ocular hypertension.”]

Hence, there seems to be some differences in therapeutic options between countries.

Furthermore, in the UK whilst the scope of therapeutic guidelines for glaucoma has been set out,<sup>Error! Bookmark not defined.</sup> the National Institute of Clinical Excellence aims to issue final guidelines regarding therapy in April 2009.<sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

## 1. Beta-blockers

- Betaxolol hydrochloride (twice daily)
- Carteolol hydrochloride
- Levobunolol hydrochloride
- Metipranolol
- Timolol maleate

### 1.1. Contra-indications and associated adverse events:

Source BNF 54 (Royal Pharmaceutical Society, 2009)

Cardiovascular: Systemic absorption may follow topical application to the eyes; therefore eye drops containing a beta-blocker are contra-indicated in patients with bradycardia, heart block, or uncontrolled heart failure.

Pulmonary: The CSM has advised that beta-blockers, even those with apparent cardioselectivity, should not be used in patients with asthma or a history of obstructive airways disease, unless no alternative treatment is available. In such cases the risk of inducing bronchospasm should be appreciated and appropriate precautions taken

Non severe adverse events: local side-effects of eye drops include ocular stinging, burning, pain, itching, erythema, dry eyes and allergic reactions including anaphylaxis and blepharoconjunctivitis; occasionally corneal disorders have been reported.

## 1.2. Potential safety benefits

### Myocardial Infarction

Several studies have shown that some beta-blockers can reduce the recurrence rate of *myocardial infarction*. Timolol has a protective value when started in the early convalescent phase. It is not known whether the protective effect of beta-blockers continues after 2–3 years; it is possible that sudden cessation may cause a rebound worsening of myocardial ischaemia.

## 2. Prostaglandin analogues

- bimatoprost
- latanoprost (once daily)
- travoprost

### 2.1. Contra-indications and associated adverse events

#### Latanoprost

No contra-indications,

**Cautions:** aphakia (absence of lens) or pseudophakia with torn posterior lens capsule or anterior chamber lenses; risk factors for iritis, uveitis, and cystoid macular oedema; brittle or severe asthma

**Adverse events:** brown pigmentation of iris; blepharitis (eyelid inflammation), ocular irritation and pain; darkening, thickening and lengthening of eye lashes; conjunctival hyperaemia; transient punctate epithelial erosion; skin rash;

**rare adverse events:** dyspnoea, exacerbation of asthma;

**very rare adverse events:** chest pain, exacerbation of angina

*bimatoprost & travoprost:*

As latanoprost, also headache, ocular pruritus, photophobia, and keratitis reported; rarely, hypotension, bradycardia, conjunctivitis, brow ache

### 3. Sympathomimetics

- brimonidine tartrate
- dipivefrine hydrochloride

#### 3.1. Contra-indications and associated adverse events

**Cautions:** patients with hypertension and heart disease, severe cardiovascular disease; cerebral or coronary insufficiency, Raynaud's syndrome, postural hypotension, depression, hepatic or renal impairment; pregnancy, breast-feeding. Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving)

**Adverse events:** conjunctival hyperaemia, stinging, pruritus, allergy, and conjunctival folliculosis, visual disturbances, blepharitis, epiphora, corneal erosion, superficial punctuate keratitis, eye pain, discharge, dryness, and irritation, eyelid inflammation, oedema, pruritus conjunctivitis, photophobia;

hypertension, headache, depression, dry mouth, fatigue, drowsiness; *less commonly*, taste disturbances, palpitation, dizziness, syncope, rhinitis, nasal dryness

#### 4. Carbonic anhydrase inhibitors and systemic drugs

- acetazolamide
- brinzolamide
- dorzolamide

##### 4.1. Contra-indications and associated adverse events

**Acetazolamide** is an adjunct therapy given by mouth or by intravenous injection. Acetazolamide is a sulphonamide; blood disorders, rashes, and other sulphonamide-related side-effects occur occasionally. It is not generally recommended for long-term use.

**Dorzolamide** and **brinzolamide** are topical carbonic anhydrase inhibitors. They are licensed for use in patients resistant to beta-blockers or those in whom beta-blockers are contra-indicated. They are used alone or as an adjunct to a topical beta-blocker. Systemic absorption may rarely give rise to potentially severe sulphonamide-like side-effects.

#### 5. Miotics

- Pilocarpine

##### 5.1. Contra-indications and associated adverse events

**Cautions** Miotics should be used with caution in cardiac disease, hypertension, asthma, peptic ulceration, urinary-tract obstruction, and Parkinson's disease.

**Contra-indications** Miotics are contra-indicated in conditions where pupillary constriction is undesirable such as acute iritis, anterior uveitis and some forms of secondary glaucoma. They should be avoided in acute inflammatory disease of the anterior segment.

**Adverse events** Headache and brow ache in the initial 2–4 weeks of treatment. Ocular side-effects include burning, itching, smarting, blurred vision, conjunctival vascular congestion, myopia, lens changes with chronic use, vitreous haemorrhage, and pupillary block. Systemic side-effects are rare.

## 6. Apéndice 6 Modelos log-lineales para estimar la probabilidad de cada acontecimiento

From the below models the predicted values were assigned to each patient in the glaucoma cohort. From the predicted values and their standard errors a random probability of the event was generated and assigned to the patient in order to subsequently simulate the time to the event.

### CHF: incidence and recurrence models.

The SAS System 11:42 Sunday, April 13, 2014 1

The GENMOD Procedure

Model Information

Data Set	WORK.CHF_HBP
Distribution	Poisson
Link Function	Log
Dependent Variable	sum_chf0_cases -- INCIDENCE
Offset Variable	ln_CHF0_FU

Number of Observations Read	48
Number of Observations Used	48

Class Level Information

Class	Levels	Values
age_gp	12	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Criteria For Assessing Goodness Of Fit

Criterion	DF	Value	Value/DF
Deviance	34	77.8531	2.2898
Scaled Deviance	34	77.8531	2.2898
Pearson Chi-Square	34	96.6800	2.8435
Scaled Pearson X2	34	96.6800	2.8435
Log Likelihood		6668.7295	
Full Log Likelihood		-150.7267	
AIC (smaller is better)		329.4534	
AICC (smaller is better)		342.1807	
BIC (smaller is better)		355.6502	

Algorithm converged.

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-3.8495	0.0888	-4.0235	-3.6755	1880.53	<.0001
age_gp	7	-5.5257	0.4119	-6.3329	-4.7184	180.00	<.0001
age_gp	8	-5.3013	0.3377	-5.9631	-4.6395	246.47	<.0001
age_gp	9	-4.5167	0.2246	-4.9570	-4.0765	404.40	<.0001
age_gp	10	-4.1794	0.1994	-4.5701	-3.7887	439.53	<.0001
age_gp	11	-3.5295	0.1529	-3.8292	-3.2298	532.68	<.0001

The SAS System 11:42 Sunday, April 13, 2014 2

The GENMOD Procedure

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
age_gp	12	-3.1584	0.1235	-3.4004	-2.9164	654.31	<.0001
age_gp	13	-2.4857	0.1007	-2.6831	-2.2883	609.14	<.0001
age_gp	14	-1.9786	0.0878	-2.1506	-1.8066	508.15	<.0001
age_gp	15	-1.3997	0.0758	-1.5482	-1.2512	341.18	<.0001
age_gp	16	-0.8868	0.0693	-1.0225	-0.7510	163.93	<.0001
age_gp	17	-0.4993	0.0683	-0.6332	-0.3653	53.36	<.0001
age_gp	18	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
sex	1	-0.5462	0.0451	-0.6346	-0.4578	146.58	<.0001
hbp	1	0.5098	0.0462	0.4194	0.6003	122.01	<.0001
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

NOTE: The scale parameter was held fixed.

The GENMOD Procedure

Model Information

Data Set WORK.CHF  
 Distribution Poisson  
 Link Function Log  
 Dependent Variable sum\_chf1\_cases -- RECURRENCE  
 Offset Variable ln\_CHF1\_FU

Number of Observations Read 24  
 Number of Observations Used 24

Class Level Information

Class	Levels	Values
age_gp	12	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Criteria For Assessing Goodness Of Fit

Criterion	DF	Value	Value/DF
Deviance	11	34.3857	3.1260
Scaled Deviance	11	34.3857	3.1260
Pearson Chi-Square	11	35.3472	3.2134
Scaled Pearson X2	11	35.3472	3.2134
Log Likelihood		5718.8511	
Full Log Likelihood		-73.8497	
AIC (smaller is better)		173.6994	
AICC (smaller is better)		210.0994	
BIC (smaller is better)		189.0141	

Algorithm converged.

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-1.6739	0.0993	-1.8685	-1.4793	284.30	<.0001
age_gp	7	-0.3732	0.5797	-1.5095	0.7631	0.41	0.5197
age_gp	8	-1.6867	1.0013	-3.6492	0.2759	2.84	0.0921
age_gp	9	-0.0278	0.3573	-0.7281	0.6724	0.01	0.9379
age_gp	10	-0.1612	0.2933	-0.7361	0.4137	0.30	0.5826
age_gp	11	-0.5174	0.2556	-1.0183	-0.0166	4.10	0.0429

The GENMOD Procedure

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
age_gp	12	1	-0.6621	0.1901	-1.0347	-0.2895	12.13	0.0005
age_gp	13	1	-0.2832	0.1258	-0.5297	-0.0368	5.07	0.0243
age_gp	14	1	-0.3017	0.1069	-0.5111	-0.0922	7.97	0.0048
age_gp	15	1	-0.0532	0.0849	-0.2195	0.1132	0.39	0.5310
age_gp	16	1	-0.0159	0.0759	-0.1647	0.1329	0.04	0.8341
age_gp	17	1	-0.1209	0.0762	-0.2701	0.0284	2.52	0.1125
age_gp	18	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
sex	1	1	-0.3958	0.0534	-0.5006	-0.2911	54.87	<.0001
Scale	0	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

NOTE: The scale parameter was held fixed.

COPD/asthma: incidence and recurrence

The SAS System 11:42 Sunday, April 13, 2014 5

The GENMOD Procedure

Model Information

Data Set WORK.ASTHMA  
Distribution Poisson  
Link Function Log  
Dependent Variable sum\_asthma0\_cases -- INCIDENCE  
Offset Variable ln0

Number of Observations Read 48  
Number of Observations Used 48

Class Level Information

Class	Levels	Values
age_gp	12	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Criteria For Assessing Goodness Of Fit

Criterion	DF	Value	Value/DF
Deviance	34	63.0234	1.8536
Scaled Deviance	34	63.0234	1.8536
Pearson Chi-Square	34	64.5431	1.8983
Scaled Pearson X2	34	64.5431	1.8983
Log Likelihood		584.3525	
Full Log Likelihood		-125.9144	
AIC (smaller is better)		279.8289	
AICC (smaller is better)		292.5561	
BIC (smaller is better)		306.0257	

Algorithm converged.

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-7.8730	0.2536	-8.3700 -7.3759	963.87	<.0001
age_gp	7	-1.6558	0.2768	-2.1983 -1.1132	35.78	<.0001
age_gp	8	-1.4652	0.2536	-1.9622 -0.9683	33.39	<.0001
age_gp	9	-1.7724	0.2708	-2.3032 -1.2417	42.85	<.0001
age_gp	10	-1.7697	0.2791	-2.3167 -1.2227	40.21	<.0001
age_gp	11	-1.4651	0.2657	-1.9859 -0.9444	30.41	<.0001

## The GENMOD Procedure

## Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
age_gp	12	1	-0.8585	0.2324	-1.3141	-0.4030	13.64	0.0002
age_gp	13	1	-0.8960	0.2449	-1.3761	-0.4159	13.38	0.0003
age_gp	14	1	-0.5336	0.2388	-1.0016	-0.0656	4.99	0.0254
age_gp	15	1	-0.2022	0.2328	-0.6585	0.2541	0.75	0.3852
age_gp	16	1	-0.0358	0.2349	-0.4961	0.4246	0.02	0.8790
age_gp	17	1	-0.0536	0.2513	-0.5461	0.4390	0.05	0.8312
age_gp	18	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
sex	1	0.3348	0.0972	0.1442	0.5253	11.86	0.0006	
smoking	1	1.1088	0.1020	0.9088	1.3087	118.13	<.0001	
Scale	0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000			

NOTE: The scale parameter was held fixed.

The GENMOD Procedure

Model Information

Data Set WORK.COPD\_MOD\_A Predicted Values and Diagnostic Statistics  
 Distribution Poisson  
 Link Function Log  
 Dependent Variable sum\_asthma1\_cases -- RECURRENCE  
 Offset Variable ln1

Number of Observations Read 48  
 Number of Observations Used 48

Class Level Information

Class	Levels	Values
age_gp	12	7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Criteria For Assessing Goodness Of Fit

Criterion	DF	Value	Value/DF
Deviance	34	327.3815	9.6289
Scaled Deviance	34	327.3815	9.6289
Pearson Chi-Square	34	328.9771	9.6758
Scaled Pearson X2	34	328.9771	9.6758
Log Likelihood		53871.6898	
Full Log Likelihood		-332.9102	
AIC (smaller is better)		693.8205	
AICC (smaller is better)		706.5477	
BIC (smaller is better)		720.0173	

Algorithm converged.

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-2.9734	0.0596	-3.0902	-2.8567	2491.31	<.0001
age_gp	7	-1.1450	0.0667	-1.2758	-1.0143	294.72	<.0001
age_gp	8	-1.0212	0.0644	-1.1475	-0.8949	251.14	<.0001
age_gp	9	-0.8932	0.0627	-1.0162	-0.7702	202.67	<.0001
age_gp	10	-0.5495	0.0606	-0.6683	-0.4307	82.14	<.0001

The GENMOD Procedure

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
age_gp	11	1	-0.4380	0.0609	-0.5573	-0.3188	51.81	<.0001
age_gp	12	1	-0.2337	0.0582	-0.3479	-0.1196	16.12	<.0001
age_gp	13	1	-0.0636	0.0578	-0.1769	0.0497	1.21	0.2714
age_gp	14	1	0.2091	0.0563	0.0988	0.3194	13.80	0.0002
age_gp	15	1	0.3077	0.0564	0.1971	0.4183	29.73	<.0001
age_gp	16	1	0.3067	0.0574	0.1941	0.4192	28.53	<.0001
age_gp	17	1	0.3170	0.0604	0.1986	0.4355	27.52	<.0001
age_gp	18	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
sex	1	1	0.1726	0.0191	0.1352	0.2100	81.75	<.0001
smoking	1	1	0.4971	0.0213	0.4554	0.5387	546.87	<.0001
Scale	0	1	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000		

NOTE: The scale parameter was held fixed.

## 7. Apéndice 7: tasas de letalidad y tasas de mortalidad

Mortalidad por todas causas (tras restar las causas específicas por la EPOC/asma y por la insuficiencia cardiaca). Las tasas por cada la letalidad de cada causa esta citada en el texto (sección 4.1.7.1)



death rates for simulation.xls

Tabla final:

		All ages	Under 1	1 - 4	5 - 9	10 - 14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95 and over
England & Wales: 2004																							
150.0	Congestive heart failure	M	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4	6	10	21	42	91	195	364	556	479	401	124
		F	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	5	10	25	74	174	349	777	965	1010	510
		All ages	Under 1	1 - 4	5 - 14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 and over										
	COPD*	M	0	0	0	0	2	6	59	324	1327	4531	9179										
		F	3	0	0	0	2	40	230	972	2673	3617											
	asthma**	M	0	1	6	4	5	7	11	22	35	88	287										
		F	0	0	5	4	4	8	14	23	43	140	340										
	All cause mort:	M	5,461	235	125	553	876	1,531	3,672	8,979	24,906	69,771	175,218										
		F	4,580	197	92	248	420	926	2,386	5,662	15,771	48,605	154,271										
		as risk	0.005461	0.000235	0.000125	0.000553	0.000876	0.001531	0.003672	0.008979	0.024906	0.069771	0.175218										
			0.004580	0.000197	0.000092	0.000248	0.000420	0.000926	0.002386	0.005662	0.015771	0.048605	0.154271										
		Under 1	1 - 4	5 - 14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 and over											
	All cause mort w/o above causes:	M	5,460	234	119	549	869	1,516	3,594	8,602	23,401	64,692	165417.3										
		F	4,577	197	87	244	416	915	2,329	5,392	14,632	45,229	149485.7										
	All cause mort w/o above causes:	M	0.00546	0.000234	0.000119	0.000549	0.000869	0.001516	0.003594	0.008602	0.023401	0.064692	0.165417										
		F	0.004577	0.000197	0.000087	0.000244	0.000416	0.000915	0.002329	0.005392	0.014632	0.045229	0.149486										
		Under 1	1 - 4	5 - 14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85 and over											
*from subtraction: J40-J44 Bronchitis, emphysema and other chronic obstructive pulmonary disease																							
J40-J42 Bronchitis																							
** Asthma and status asthmaticus																							

## 8. Apéndice 8: programa anotado de SAS para realizar la simulación

### Simulation: Description of the SAS code that execute multiple simulations of patient cohorts

SAS code	Explanation and comments
<pre> /*from Simu_1 this program now is designed to create the callable MACRO started 10/10/13*/  PROC FORMAT; VALUE AGE_GPF 7="30-34" 8="35-39" 9="40-44" 10="45-49" 11="50-54" 12="55-59" 13="60-64" 14="65-69" 15="70-74" 16="75-79" 17="80-84" 18="85+"; value EVENT_F 1="incident HF" 2="Recurrent HF" 3="incident COPD/asthma" 4="COPD/asthma exacerbation" 5="death (any other cause)" 6="HF fatality" 7="COPD fatality"; run;  libname simu_in "C:\Users\Andrew\Documents\doctorado\Glucac_simu_13\data inp\derived"; run;  data simu0; set simu_in.glucac_xb_small; </pre>	<p>This is mentioned for reference purposes so that I know the meaning of the age group and the EVENT_TYPE variables. These latter variables are created later on to denote which event happens to each patient</p> <p>The input dataset from which the simulation will be run is called glucac_xb_small. See the above data tables. It contains the model parameters for the risks (XB) and the standard errors for each estimated XB. Here the patients without smoking status are removed before executing the simulation. It is</p>

```

if smoking<9; /*remove those with missing smoking status as it would
involve imputation to generate the copd/asthma occurrence*/
run;

%MACRO simu (mu_HF_ =, se_HF_ =, mu_copd_ =, se_copd_ =, j =);

/*assign RR's*/
data simul;set simu0;

mu_RR_HF=&mu_HF_;
se_RR_HF=&se_HF_;
if se_RR_HF^=0 then do;
RR_HF=rand("normal",mu_RR_HF,se_RR_HF);
END;
IF SE_RR_HF=0 THEN RR_HF=mu_RR_HF;
mu_RR_copd=&mu_COPD_;
se_RR_copd=&se_COPD_;
if se_RR_COPD^=0 then do;
RR_copd=rand("normal",mu_RR_copd,se_RR_copd);
END;
IF SE_RR_copd=0 THEN RR_copd=mu_RR_HF;

run;

/* first events */
data simul;set simul;

/*death*/
death_time=9999;hf0_time=9999;hf1_time=9999;copd0_time=9999;copd1_time=99
99;

death_time=-log(RAND("uniform"))/death_prob_EXC;
if death_time<1.0 then dead=1;else dead=0;

/* HF0 */

```

a small proportion of the patients. These patients have to be removed as smoking is used to estimate the risk of COPD exacerbation.

This statement puts the program into a SAS Macro which can then be repeatedly run in order to create a set of simulations of the cohort experience.

These parameters set the relative risks of the scenario. The user enters these values by editing the code at the end of the program. Note that the SE of the RR are also used to incorporate uncertainty in the scenarios. If the user is wishing to execute a “what if...” scenario then there would be no error in the terms (ie., se = 0.0). Note that for the baseline scenario the RR=1 and the SEs=0. For this reason the program checks for these values as there would be no randomly generated values.

Very long times to each event are initially set; this is to ensure that the computer doesn't assume time=0.

Time to death is generated. This uses the Negative Exponential with the Uniform random number [0,1]. The probabilities of

```

if heart_failure=0 then do;
    XB_hf=rand('normal',xb0_hf,se_xb0_hf);
    PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF0_FU; /*RR ADDED*/
HF0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF0_time<1.0 then HF0=1;else HF0=0;
end;

if heart_failure=1 then do;
    XB_hf=rand('normal',xb1_hf,se_xb1_hf);
    PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF1_FU;
HF1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF1_time<1.0 then HF1=1;else HF1=0;
end;

if asthma=1 or copd=1 then copd_=1;
else copd_=0;

if copd_=0 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb0_copd,se_xb0_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd0_FU;
copd0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd0_time<1.0 then copd0=1;else copd0=0;
end;

if copd_=1 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb1_copd,se_xb1_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd1_FU;
copd1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd1_time<1.0 then copd1=1;else copd1=0;
end;

run;

/*check for first event*/
data simu2 /*(keep=patid hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time
death_time min_event event_type)*/;set simu1;
array events[5] hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time death_time;
min_event=min(of events[*]);

```

death are from national statistics and don't consider the need for uncertainty.

The first of the modelled clinical outcomes is heart failure. The following is done first for incidence and then amongst those patients with Hx of CHF.

The first step is to estimate the risk using the results from the regression model: specifically the regression predictor (variable values x Betas) is varied according its standard error and then the generated value (which will be close to XB). The XB value is then transformed to create the patient's risk for this simulation. Note that the previously generated RR acts as a multiplier of the generated patient level risk. This risk is then used to generate a time to the heart failure. If it is less than 1 year then it is deemed to have occurred; else no HF event is recorded.

The same as described above is done for COPD/asthma and again according to incidence or recurrence.

A time to event is recorded for each event (even if it is after the 1-year cut-off). The shortest time is found and if this occurs before 1-year then this is the time that the first event occurred.

```

IF MIN_EVENT<1.0 THEN DO;
  if min_event=hf0_time then event_type=1;
  else if min_event=hf1_time then event_type=2;
  else if min_event=copd0_time then event_type=3;
  else if min_event=copd1_time then event_type=4;
  else event_type=5;
END;

if min_event>=1.0 then status=1;
  else if min_event<1.0 and event_type=5 then status=2;
else status=9;

      /*case fatalities; using temporary constants with no
additional variability*/

if status=9 and (event_type=1 or event_type=2) then do;
  CF_HF=RAND("normal",0.082, 0.004);IF CF_HF<0 THEN CF_HF=0.0001;
  HF_dead=rand('bernoulli',CF_HF);
  if HF_dead=1 then status=3;
end;
if status=9 and (event_type=3 or event_type=4) then do;
  CF_COPD=rand("normal",0.156,0.04);IF CF_COPD<0 THEN CF_COPD=0.0001;
  COPD_dead=rand('bernoulli',CF_COPD);
  if COPD_dead=1 then status=4;
end;

if status=3 then event_type=6;
if status=4 then event_type=7;

min_event1=min_event;
EVENT_TYPE_1=EVENT_TYPE;
run;

/* the sample of patients end up with around 270 for whom a second
simulation is needed. */
/* the risk set will need to be updated for these patients; if it is a
new event then the "prevalent" risks are needed.
Assumption: if it is a prevalent case do we assume that the risk stays
the same???*

```

If the shortest time to an event is before 1-year then the program checks to see which event this time coincides with. The variable EVENT\_TYPE is used record the first event (if one occurs).

A STATUS variable is created. The idea is to denote which patients need to continue to have further simulated time; patients who did not have an event do not need any further simulation as do those that have died. Those patients who continue to need further simulated time are those with a STATUS=9 (i.e., had an event in the follow-up). Amongst those with STATUS=9 we first generated case-fatalities for each of the two outcomes. This is a simple "toss of a coin". IF they die due to the event the Status is set to 3 (HF death) or 4 (COPD death). Note that the fatality rate also accounts for variability in the estimate. *If the user wishes to change these rates, they will have to be edited here.*

Additional event types are defined to account for case fatalities.

The event\_type is assigned to the first stage of the simulation

```

/* the status flag tells us the number of patients that survive 1 year
without any events (=1); who die in the first year from causes not
related to copd/hf (=2)
who die due to chf (=3) and who die due to copd (=4). The remaining
patients (=9) are those for whom a second simulation is needed*/

/* updating disease history > will use prevalent risks */

data simu3;set simu2; if status=9;run;
data simu3 (drop=min_event EVENT_TYPE);set simu3;
if event_type=1 then do; /*incident hf*/
heart_failure=1;
end;
If event_type=3 then do; /*incident copd*/
copd_=1;
end;
left=1.0-min_event;
run;

/***** SIMU 2 *****/

data simu4;set simu3;

death_time=9999;hf0_time=9999;hf1_time=9999;copd0_time=9999;copd1_time=9999;

death_time=-log(RAND("uniform"))/death_prob_EXC;
if death_time<left then dead=1;else dead=0;

/* HF0 */

if heart_failure=0 then do;
XB_hf=rand('normal',xb0_hf,se_xb0_hf);
PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF0_FU; /*RR ADDED*/

```

The second stage of the simulation starts here whereby for those patients with STATUS=9 only (i.e., had an event and are alive). Before the simulation starts, if an HF event occurs then the Hx of HF is updated in case this was the first HF event for the patient. There is no need to update risk as the program will just reference the prevalence rates for the patients in accordance to the current status. The same applies for COPD. It assumes that the overall death rate doesn't change rather that any future increase in HF mortality will be accounted for the increased chance of a recurrence and the consequential case fatality.

Note: instead of 1 year the program will now reference a number called "Left": this is the remaining time in the year after the first event happened.

The same procedure is followed for the remaining patients. The only difference is that "Left" is used instead of 1 (year).

```

HF0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF0_time<left then HF0=1;else HF0=0;
end;

if heart_failure=1 then do;
    XB_hf=rand('normal',xb1_hf,se_xb1_hf);
    PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF1_FU;
HF1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF1_time<left then HF1=1;else HF1=0;
end;

if copd_=0 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb0_copd,se_xb0_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd0_FU;
copd0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd0_time<left then copd0=1;else copd0=0;
end;

if copd_=1 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb1_copd,se_xb1_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd1_FU;
copd1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd1_time<left then copd1=1;else copd1=0;
end;

run;

/*check for first event*/
data simu4 /*(keep=patid hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time
death_time min_event event_type)*/;set simu4;
array events[5] hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time death_time;
min_event=min(of events[*]);

IF MIN_EVENT<left THEN DO;
    if min_event=hf0_time then event_type=1;
        else if min_event=hf1_time then event_type=2;
            else if min_event=copd0_time then event_type=3;
                else if min_event=copd1_time then event_type=4;
                    else event_type=5;

```

```

END;

if min_event>=left then status=1;
  else if min_event<left and event_type=5 then status=2;
else status=9;

      /*case fatalities; using temporary constants with no
additional variability*/

if status=9 and (event_type=1 or event_type=2) then do;
  CF_HF=RAND("normal",0.082, 0.004);IF CF_HF<0 THEN CF_HF=0.0001;
  HF_dead=rand('bernoulli',CF_HF);
  if HF_dead=1 then status=3;
end;
if status=9 and (event_type=3 or event_type=4) then do;
  CF_COPD=rand("normal",0.156,0.04);IF CF_COPD<0 THEN CF_COPD=0.0001;
  COPD_dead=rand('bernoulli',CF_COPD);
  if COPD_dead=1 then status=4;
end;

if status=3 then event_type=6;
if status=4 then event_type=7;

min_event2=min_event;
EVENT_TYPE_2=EVENT_TYPE;

run;

data simu5;set simu4; if status=9;run;

data simu5 (drop=min_event EVENT_TYPE);set simu5;
if event_type=1 then do; /*incident hf*/
heart_failure=1;
end;
If event_type=3 then do; /*incident copd*/
copd_=1;
end;
left=1.0-min_event;
run;

```

The third simulation for those remaining with status=9. This will now be for very few patients which is why more than three repetition of the simulations should be sufficient to have generated full follow-up for all patients.

```

/***** SIMU 3 *****/

data simu6;set simu5;

death_time=9999;hf0_time=9999;hf1_time=9999;copd0_time=9999;copd1_time=9999;

death_time=-log(RAND("uniform"))/death_prob_EXC;
if death_time<left then dead=1;else dead=0;

/* HF0 */

if heart_failure=0 then do;
    XB_hf=rand('normal',xb0_hf,se_xb0_hf);
    PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF0_FU; /*RR ADDED*/
HF0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF0_time<left then HF0=1;else HF0=0;
end;

if heart_failure=1 then do;
    XB_hf=rand('normal',xb1_hf,se_xb1_hf);
    PR_hf=RR_HF*exp(XB_hf)/SUM_CHF1_FU;
HF1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_hf;
if HF1_time<left then HF1=1;else HF1=0;
end;

if copd_=0 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb0_copd,se_xb0_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd0_FU;
copd0_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd0_time<left then copd0=1;else copd0=0;
end;

if copd_=1 then do;
    XB_copd=rand('normal',xb1_copd,se_xb1_copd);
    PR_copd=RR_COPD*exp(XB_copd)/SUM_Copd1_FU;
copd1_time=-log(RAND("uniform"))/PR_copd;
if copd1_time<left then copd1=1;else copd1=0;
end;

```

```

end;

run;

/*check for first event*/
data simu6 /*(keep=patid hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time
death_time min_event event_type)*/;set simu6;
array events[5] hf0_time hf1_time copd0_time copd1_time death_time;
min_event=min(of events[*]);

IF MIN_EVENT<left THEN DO;
    if min_event=hf0_time then event_type=1;
        else if min_event=hf1_time then event_type=2;
            else if min_event=copd0_time then event_type=3;
                else if min_event=copd1_time then event_type=4;
                    else event_type=5;/*DEATH*/
END;

if min_event>=left then status=1;
    else if min_event<left and event_type=5 then status=2;
else status=9;

        /*case fatalities*/

if status=9 and (event_type=1 or event_type=2) then do;
    CF_HF=RAND("normal",0.082, 0.004);IF CF_HF<0 THEN CF_HF=0.0001;
    HF_dead=rand('bernoulli',CF_HF);
    if HF_dead=1 then status=3;
end;
if status=9 and (event_type=3 or event_type=4) then do;
    CF_COPD=rand("normal",0.156,0.04);IF CF_COPD<0 THEN CF_COPD=0.0001;
    COPD_dead=rand('bernoulli',CF_COPD);
    if COPD_dead=1 then status=4;
end;

if status=3 then event_type=6;
if status=4 then event_type=7;

```

The generation of event and the simulation of the follow-up for all patients ends here. Now

```

min_event3=min_event;
EVENT_TYPE_3=EVENT_TYPE;

run;

/*simu6 is a complete data for the 2nd simulation*/

PROC SORT DATA=SIMU2;BY PRACID PATID;RUN;
PROC SORT DATA=SIMU4;BY PRACID PATID;RUN;
PROC SORT DATA=SIMU6;BY PRACID PATID;RUN;

DATA SIMU_COHORT(KEEP=PRACID PATID EVENT_TYPE_1 EVENT_TYPE_2 EVENT_TYPE_3
STATUS); MERGE SIMU2 SIMU4 SIMU6;BY PRACID PATID;RUN

/*to create summary output from the execution of a single simulation*/

data simu_cohort;set simu_cohort;

If event_type_1=1 then HF_inc_1=1;
else HF_inc_1=0;
if event_type_1=2 then HF_rec_1=1;
else HF_rec_1=0;
if event_type_1=3 then COPD_inc_1=1;
else COPD_inc_1=0;
  if event_type_1=4 then COPD_rec_1=1;
else COPD_rec_1=0;

```

the results need to be recorded and summarised.

This takes the events that occurred at each of the three steps of the simulation and merges them. Essentially this is the summary of the entire simulation. However it doesn't (yet) include the moments that the events occur. It remains to be seen whether this should be added. However, the distribution of the occurrence of events is likely to be the most important aspect of the simulation

The only information is what happened to each patient; up to 3 events can be recorded for each patient. Hence the dataset SIMU\_COHORT is an array of all events for all 17000+ patients.

This step takes the array of events to create the sums of events for each patient. These totals are what will be recorded for each run of the simulation.

```

If event_type_2=1 then HF_inc_2=1;
else HF_inc_2=0;
if event_type_2=2 then HF_rec_2=1;
else HF_rec_2=0;
if event_type_2=3 then COPD_inc_2=1;
else COPD_inc_2=0;
if event_type_2=4 then COPD_rec_2=1;
else COPD_rec_2=0;

If event_type_3=1 then HF_inc_3=1;
else HF_inc_3=0;
if event_type_3=2 then HF_rec_3=1;
else HF_rec_3=0;
if event_type_3=3 then COPD_inc_3=1;
else COPD_inc_3=0;
if event_type_3=4 then COPD_rec_3=1;
else COPD_rec_3=0;

HF_inc=HF_inc_1+HF_inc_2+HF_inc_3;
HF_rec=HF_rec_1+HF_rec_2+HF_rec_3;
COPD_inc=COPD_inc_1+COPD_inc_2+COPD_inc_3;
COPD_rec=COPD_rec_1+COPD_rec_2+COPD_rec_3;

run;

proc freq data=simu_cohort noprint;table HF_inc/ out=temp_hf0 ;run;
proc freq data=simu_cohort noprint;table HF_rec/ out=temp_hf1 ;run;
proc freq data=simu_cohort noprint;table copd_inc/ out=temp_co0 ;run;
proc freq data=simu_cohort noprint;table copd_rec/ out=temp_col ;run;
proc freq data=simu_cohort noprint;table status/ out=temp_dth ;run;

data hf0 (keep=HF_inc);set temp_hf0;if hf_inc=1;
HF_inc=count;run;

```

This creates a counter for each of the events, that could be repeated; It creates a flag y/n for the incident events and a counter (0-3) for the exacerbation events. It doesn't include death/case fatalities.

The frequency of each event is output

Status is used to calculate the number of deaths

Here we select just the frequency number for each of the events (produces a dataset with just one value)

The use of the **PROC Transpose** is to account for the fact there are frequencies for 1, 2 and 3 events when the event is potentially recurrent. The Proc transpose is used to calculate the product (freq x #events) to get the total number of recurrent events.

```

data copd0 (keep=copd_inc);set temp_co0;if copd_inc=1;
COPD_inc=count;run;

data copd1_1 (keep=tot);set temp_col;if
copd_rec>0;tot=copd_rec*COUNT;run;

proc transpose data=copd1_1 out=copd1_2;run;
data copd1_3 (keep=copd_exa);set copd1_2; COPD_exa=col1+col2;run;

data hf1_1 (keep=tot);set temp_hf1;if hf_rec>0;tot=hf_rec*COUNT;run;
proc transpose data=hf1_1 out=hf1_2;run;
data hf1_3 (keep=hf_rec);set hf1_2; hf_rec=col1+col2;run;

data death (keep=status count);set temp_dth;if status>1;run;
proc transpose data=death out=death2;
run;
data death3 (drop=_NAME_ _LABEL_ col1 col2 col3 col4);set death2;if
_NAME_="COUNT";
pats_unfinished=0;
Other_deaths=COL1;
HF_deaths=COL2;
COPD_deaths=COL3;
pats_unfinished=COL4;
run;

data simu_out;merge hf0 hf1_3 copd0 copd1_3 death3;run;
data simu_out;set simu_out;
deaths_TOT=other_deaths+hf_deaths+copd_deaths;
HF_TOT=HF_inc+HF_rec;
COPD_TOT=COPD_inc+COPD_exa;
flag=&j;
rr_HF=&mu_HF_;
rr_COPD=&mu_HF_;
run;

```

Saves the frequency (in one row) of each of the death outcomes and the total number of patients that do not have a full follow-up.

Horizontal merge that gives the total number of each event for that simulation. Some additional totals are calculated (e.g., total deaths to include any cause including case fatalities). Note that the totals for HF and COPD do not include case fatalities as this would be double counting. This means that when interpreting the results, the events are not mutually exclusive. Note that a flag is created that is a counter for the number of the simulation and the RR's of the scenario are also recorded.

This adds the results of the current simulation to the previous ones. [The final dataset of the results from all simulations is in SIMU\\_ALL](#)

END OF MACRO

```
/*simu_out is the end of the simulation and gives the number of events
for the scenario*/
```

```
data simu_all_new;set simu_all simu_out;run;
data simu_all;set simu_all_new;run;
```

```
%MEND;
```

```
/*this is just to have the final structure on which to add results for
each run of the simulation*/
```

```
data simu_all;HF_inc=0; HF_rec=0; COPD_inc=0; COPD_exa=0;
pats_unfinished=0; other_deaths=0;
copd_deaths=0; deaths_TOT=0; HF_tot=0; copd_tot=0; flag=0;run;
```

```
%macro call (iterations=);
```

```
%do i=1 %to &iterations;
```

```
%simu (mu_HF=1,se_HF=0,mu_copd=1,se_copd=0,j=&i);
```

```
%end;
```

```
%mend;
```

```
options nosource nonotes;
```

```
%call (iterations=10)
```

Execute this section to run a scenario of simulations

This just gives the first line to the simu\_all dataset (it is later removed).

The user has to enter the parameters to define the scenario: note here the RR are 1 (SE=0) meaning this is the baseline scenario.

The user has to enter the number of iterations of the simulation (here there are 10).

Flags those pats that do not have complete follow-up (or die) as “unfinished”; this is just a check that we do not have many of such pats

Summary stats for the simulation.

File into which the stats for all the simulation of the scenario are kept. Will then be compared to other scenarios (the extension \_LAT denotes the latanoprost scenario which corresponds to all RR=1)

```
options source notes;

data simu;set simu_all;if flag>0;if pats_unfinished=. then
pats_unfinished=0;run;

proc means data=simu mean std min max n;var hf_inc hf_rec hf_tot copd_inc
copd_exa copd_tot other_deaths copd_deaths hf_deaths deaths_tot;run;

data simu_in.simu_LAT;set simu;run; /*change the name to save the
scenario simulation*/
```