
Smarta studiedesigner med nya metoder

Modeller som verktyg

Ulrika Simonsson, professor, advisor

Pharmetheus

Pharmethëus
Pharmacometrics Consulting Services

Läkemedelsutveckling

Fas I



Fas II



Fas III



säkerhet



friska frivilliga



effekt

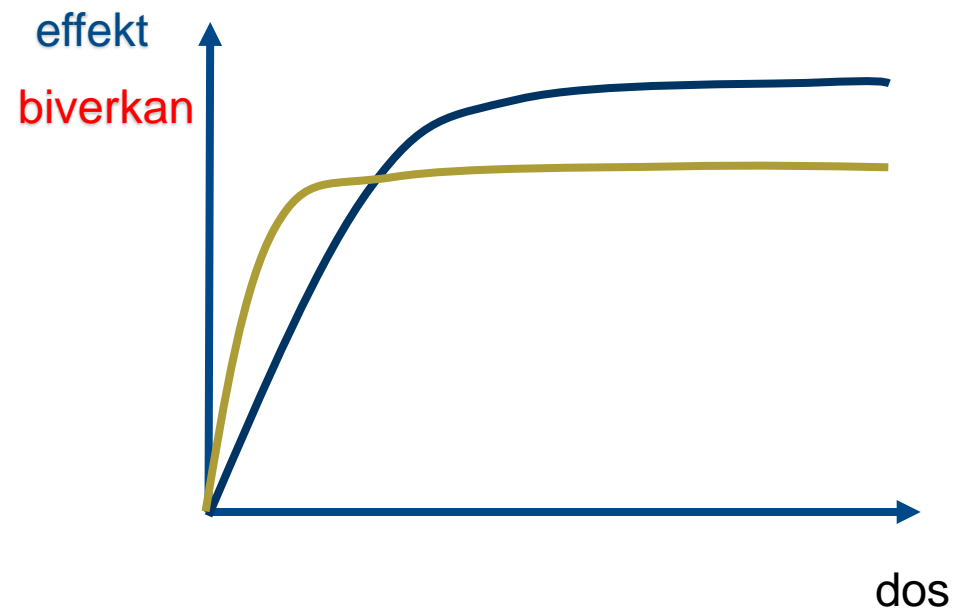


patienter

Målsättning med läkemedelsutveckling



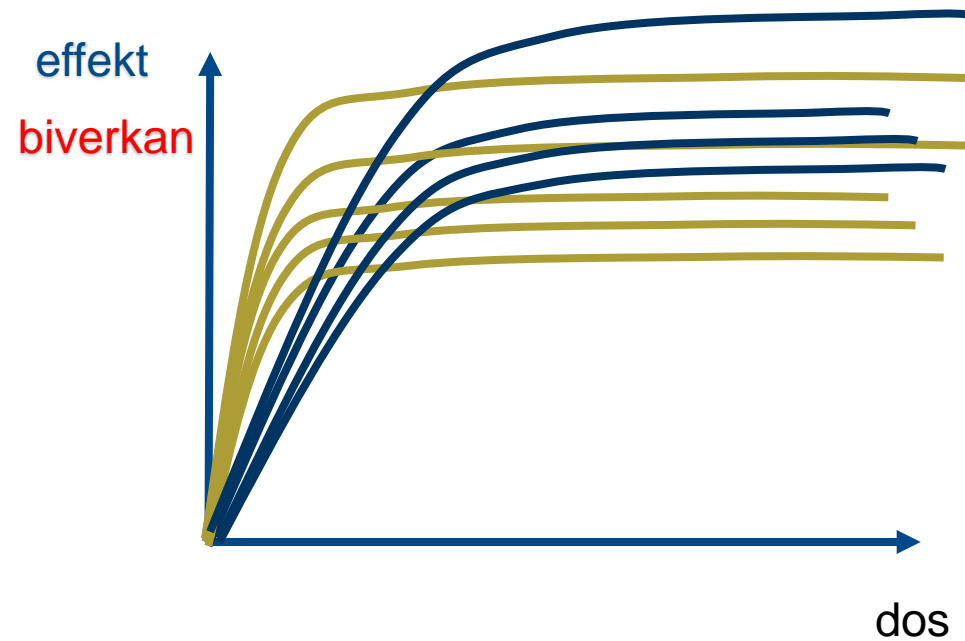
Optimal dos?



Målsättning med läkemedelsutveckling



Optimal dos till varje individ



Läkemedelsutveckling är svårt

45% av alla fas III program studerar inte den optimala dosen!

Kola and Landis, 2004, Nat Rev Drug Discov

Studiedesign – hjärnan bakom en studie

VAD

NÄR

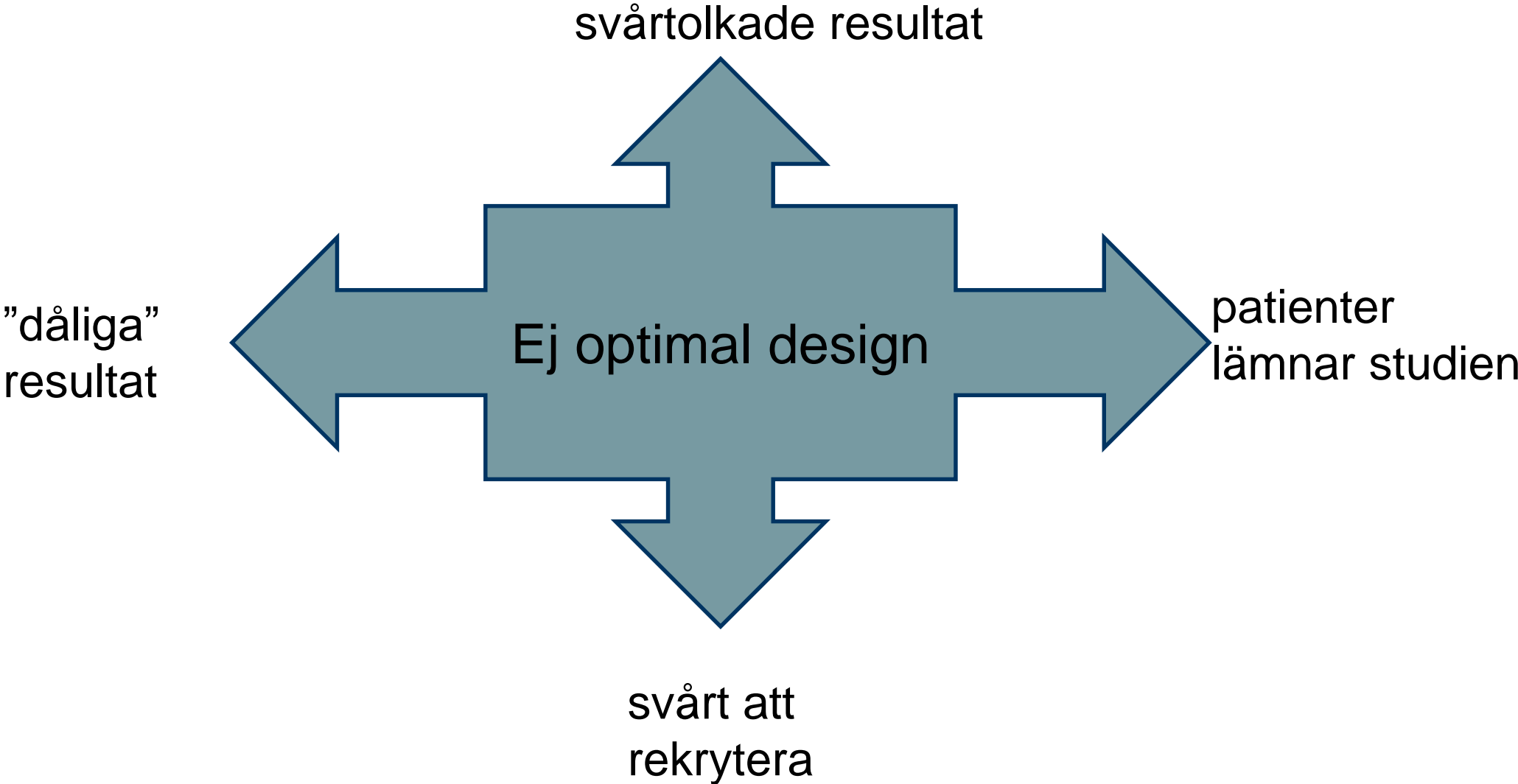
HUR

- Vilka läkemedel
- Vilka doser
- Hur många patienter
- Vilka endpoints
- etc



- Hur ofta ges läkemedel
- När ska prover tas
- Hur många prover per patient
- etc

Ej optimal design



Verktyg för en smartare design?

Modeller

Matematiska modeller för läkemedelskoncentrationer och effekt data (PK-PD) för att beskriva och förklara existerande data

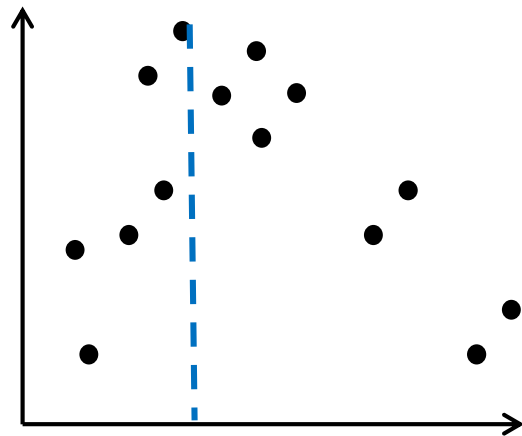
Simuleringar

Använder PK-PD samband för att förutse ej studerade situationer för ej-existerande data

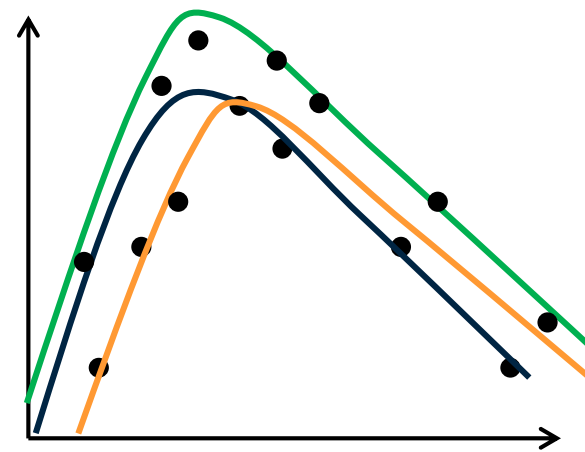


Traditionell jmf Farmakometrisk data analys

Traditionell metod

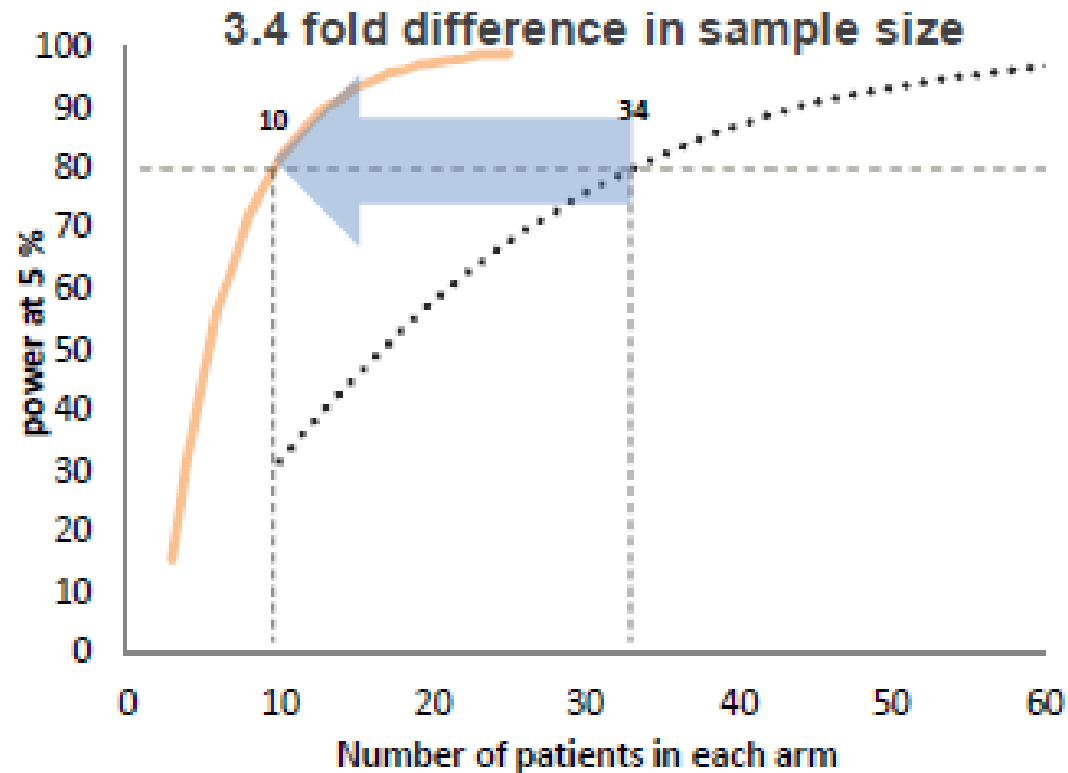


Farmakometrisk metod



Farmakometrisk analys kräver färre patienter

Högre power



Reki et al 2013 J Pharmacokinet Pharmacodyn



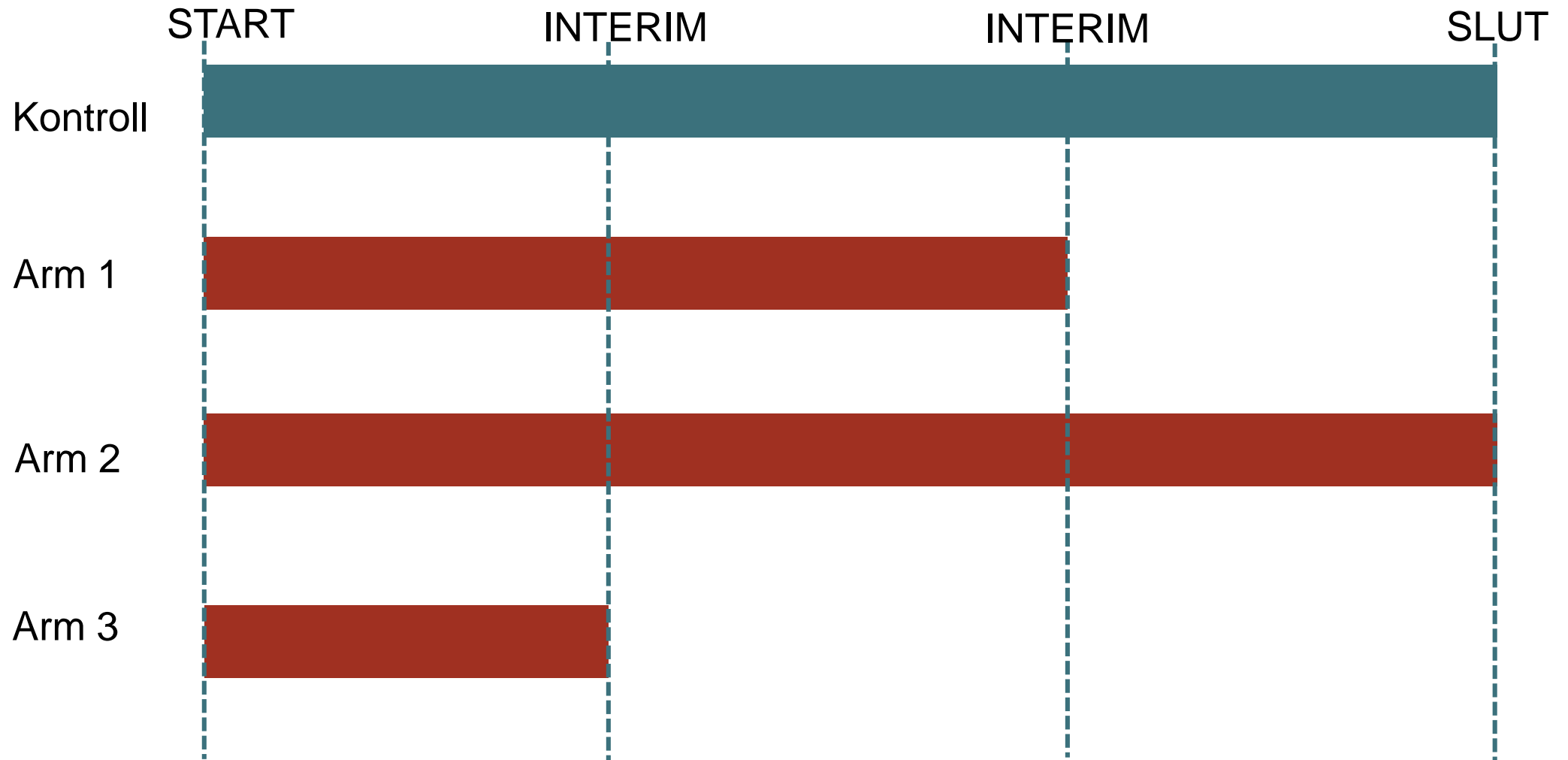
Adaptiv studie design

- Använder interim data analys för att ändra studie designen under studiens gång
- Applicerbar i fas I-III

Exempel på adaption

- Ändrade antal studiearmar/doser
- Kortare studielängd
- Fler eller färre antal patienter
- Ändrade inclusion/exklusions kriterier
- Ändrad statistisk underliggande hypotes (noninferiority/superiority)
- Etc

Seamless fas II-III design



Fördelar design optimering/ adaptive design

- Ökad effektivitet
 - Kortare studietid
 - Lägre kostnader
 - Mer informativ design
 - Korrekt karakterisering av samband mellan dos och effekt med ett minimalt antal patienter
- Ökad sannolikhet för att studien når sina mål (objectives)
- Patient fördelar

Etiska aspekter - adaptiva studie designer

- Patienter har större chans att få en effektiv behandling jämfört med traditionella studier
 - ineffektiva doser/behandlingar i studier kan stoppas i förtid
- Effektiva behandlingar når patienter snabbare
 - minskad risk för okonklusiva studier
 - kortare studier

Nackdelar - adaptiva studie designer

- Risk för bias dvs högre effekt än den sanna effekten av behandlingen
 - Kan ske om en adaptiv design selekterar den bästa behandlingen och att interim resultatet är en slumpmässig observation
 - Ökad risk för bias om adaptationer sker på obblindade data eller om adaptationer sker “ad hoc”
 - Färre observationer än traditionella studier kan leda till mindre information om safety

FDA Guidance for Industry “Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics” 2010

Studie team utmaningar

- Snabb kommunikation mellan studie sites och data monitoring committee
- Flexibel supply process av läkemedel
- Snabb modell-baserad data analys vid interim analys

Sammanfattning

- Farmakometriska modeller av dos/koncentrationer/effekt/safety data kan användas för att optimera studie designer mha simuleringar
- Adaptiva studie designer kan vara en möjlighet för att öka effektiviteten och chansen till ett framgångsrikt utvecklingsprogram

