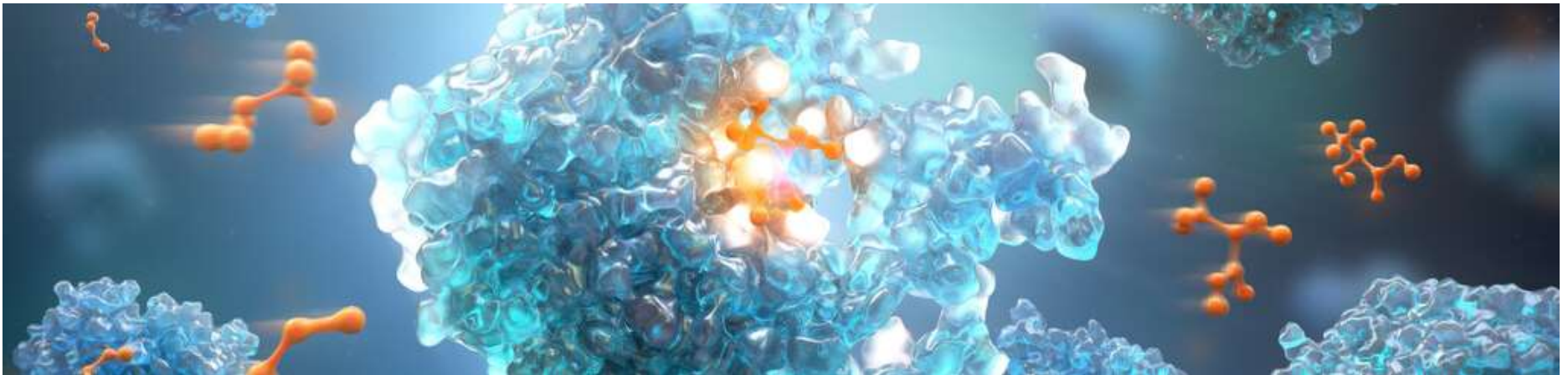


Statistik inom läkemedelsutveckling

Kevin Persson

My-dagen

1 NOV 2021



Min resa till Astrazeneca

- 28 år gammal, jobbat för Astrazeneca i snart 4 år som statistiker.
- Pluggade i Lund:
 - Kandidat på 3 år inom matematik.
 - Ytterligare 2 år för master inom matematisk statistik.
- Min masteruppsats hade inget med läkemedelsindustrin att göra.



LUND UNIVERSITY
DEPARTMENT OF STATISTICS
Master thesis

**On Risk Analysis Of
Extreme Sea Levels In
Falsterbo Peninsula**

Author:
Kevin PERSSON

Supervisor:
Nader Tajvidi

June 13, 2017



Läkemedelsutvecklingens kliniska faser



Fas 1

- Första test av säkerheten av läkemedlet för människor.
- Hur ett läkemedel upptas, varierande doser.
- Små studier på 20-100 friska frivilliga.
- Singelblindade, ibland okontrollerade.
- Samla tillräckligt med information för att kunna genomföra en större, kontrollerad, studie.



Fas 2

- Börjar undersöka (klinisk) effektivitet.
- Ibland aktiv kontroll och oftast blindade.
- Fortsätter samla in information om säkerhet.
- Lite större, uppemot några hundra patienter.
- Bestämma "optimal" dos.



Fas 3

- Ska statistiskt säkerställa effekt av läkemedlet.
- Står som grund för ansökan om godkännande av läkemedlet.
- Variabler med mer konkret koppling till sjukdom.
- Kan vara mycket stora och långa, hundratals till tusentals patienter som följs i månader och år.
- Fortsätter samla in information om säkerhet.



Fas 4

- Vidare studier på redan godkända läkemedel.



Vad gör en statistiker på AstraZeneca?

Kliniska studier

- Studien förbereds:
 - Vilken design ska användas, dialog med myndigheter (FDA, EMA, etc.).
 - Specificera vilka variabler man ska analysera.
 - Vilka metoder ska användas för att analysera variabeln?
 - Parametriska metoder: T-test, ANOVA, ANCOVA, logistic regression, etc.
 - Semi-parametriska metoder: Cox-proportional hazard model, etc.
 - Icke-parametriska metoder: Chi-Square, etc.
 - Förspecificera ev. hypotesprövning, stickprovsberäkning.
- Under studien:
 - Insamling av data övervakas.
 - Sakerna går aldrig exakt som man tänkt sig.
- Studien läser ut:
 - kvantitativ tolkning av resultatet.



Vanliga frågor som kan uppstå

- Har vårt studieläkemedel en klinisk effekt?
- Hur vet vi om det är värt att fortsätta med vårt studieläkemedel?
- Kan vi estimerar ett gemensamt effektmått, baserat på data från olika studier?



Meta-analys

- En statistisk analys som kombinerar resultatet från multipla studier.
- Kan användas när flera studier samlat in/presenterat jämförbar data.
- Målet är att få fram ett sammanslaget resultat från studierna baserat på om man antar:
 - Fixed effekt: Finns bara en sann effekt som antas lika mellan studierna. Större studier får mer vikt medan mindre studier får mindre vikt. Kan användas om studierna inkluderade är genomförde under liknade scenario, samma studiepopulation etc.
 - Random effekt: Antar att det finns en distribution (normal) av sanna effekt mått. Antar att det sanna effekt måttet varier mellan studierna. Varje studie i meta-analysen representerar ett sample från denna distributionen. Estimerar medlevärdet från denna distribution av effekt.. Små studier får större vikt än i fixed effekt.



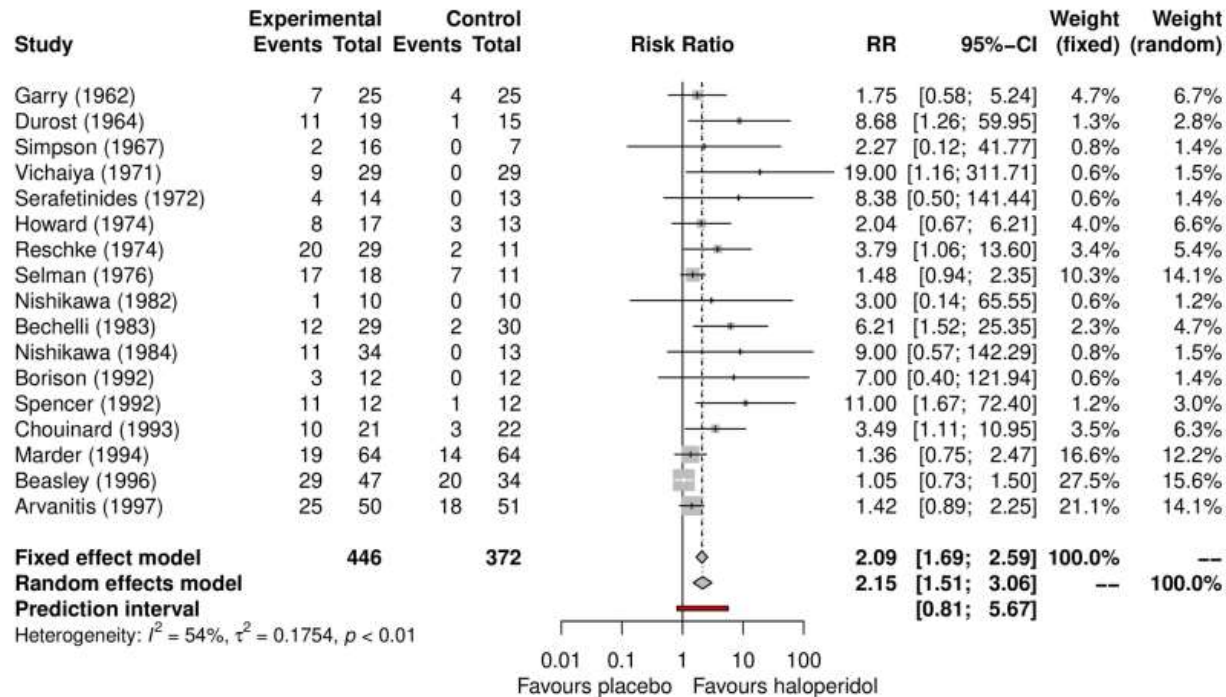
Exempel på meta-analys

- Vill analysera effekten av haloperidol i behandling för schizofrenia Vs placebo.
- Det vi vill mäta är klinisk förbättring mellan grupperna, använder RR(risk ratio) som mått.
- $RR > 1$ betyder haloperidol bättre än placebo.

Study	Experimental		Control		RR	95%-CI
	Events	Total	Events	Total		
Garry (1962)	7	25	4	25	1.75	[0.58; 5.24]
Durost (1964)	11	19	1	15	8.68	[1.26; 59.95]
Simpson (1967)	2	16	0	7	2.27	[0.12; 41.77]
Vichaiya (1971)	9	29	0	29	19.00	[1.16; 311.71]
Serafetinides (1972)	4	14	0	13	8.38	[0.50; 141.44]
Howard (1974)	8	17	3	13	2.04	[0.67; 6.21]
Reschke (1974)	20	29	2	11	3.79	[1.06; 13.60]
Selman (1976)	17	18	7	11	1.48	[0.94; 2.35]
Nishikawa (1982)	1	10	0	10	3.00	[0.14; 65.55]
Bechelli (1983)	12	29	2	30	6.21	[1.52; 25.35]
Nishikawa (1984)	11	34	0	13	9.00	[0.57; 142.29]
Borison (1992)	3	12	0	12	7.00	[0.40; 121.94]
Spencer (1992)	11	12	1	12	11.00	[1.67; 72.40]
Chouinard (1993)	10	21	3	22	3.49	[1.11; 10.95]
Marder (1994)	19	64	14	64	1.36	[0.75; 2.47]
Beasley (1996)	29	47	20	34	1.05	[0.73; 1.50]
Arvanitis (1997)	25	50	18	51	1.42	[0.89; 2.25]

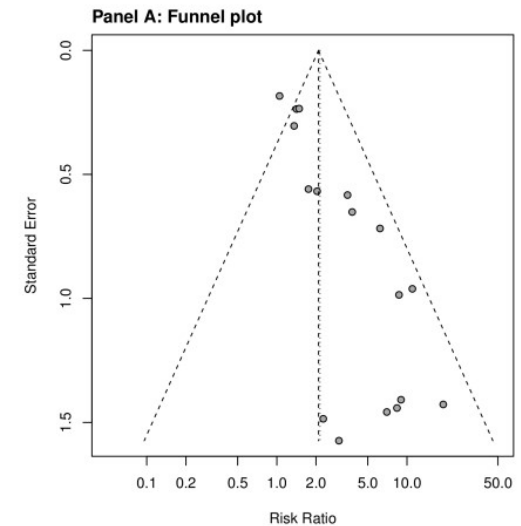


Meta-analysis output



Analysera outputten

- Finns det bias?
- Göra sensitivitetsanalyser?
- Är RR missledande? En RR på 2.0 säger inget om sannolikheten att eventet händer, kanske RD bättre mått, båda?
- Finns det heterogenicitet? Är den signifikant? Är den hög?



Slutord

Summering

- Mycket variation.
- Viktigt att tänka kritiskt.
- Att kunna programmering är ett starkt +.
- Bra att kunna förmedla ens åsikter så att alla kan förstå.



Referenser / resurser för vidare läsning

- Design and analysis of clinical trials (Chow, Liu).
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles For Clinical Trials E9.
- Meta-analys: Balduzzi S, et al. Evid Based Ment Health 2019;22:153–160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117



Bildreferenser

- Slide 9 [How to start up an ATMP clinical trial - European Pharmaceutical Review](#)
- Slide 10 [Question mark clip art free clipart images 8 - Cliparting.com](#)
- Slide 13 [Falubygdens SFK: KM-1 i mete](#)

