

Modelizacion, simulacion y meta-analisis en el desarrollo de farmacos

John C Lukas, MS, PhD

Strategic Consulting Services

Pharsight Corporation

Presented at:
First National Meeting on Modeling and Simulation in Biomedicine

November 29-30, 2007

Valencia, Spain

Agenda

Modelizacion, Simulacion y meta-analisis

- Motivacion

Creacion de meta-bases de datos

- Procesos, precauciones y utilizacion

Ejemplo

- Artritis Reumatoidea (AR)

Simulaciones en Drug Model Explorer (DMX®)

- Ejemplo de uso

Simulacion

- AR

Modelos & Simulaciones

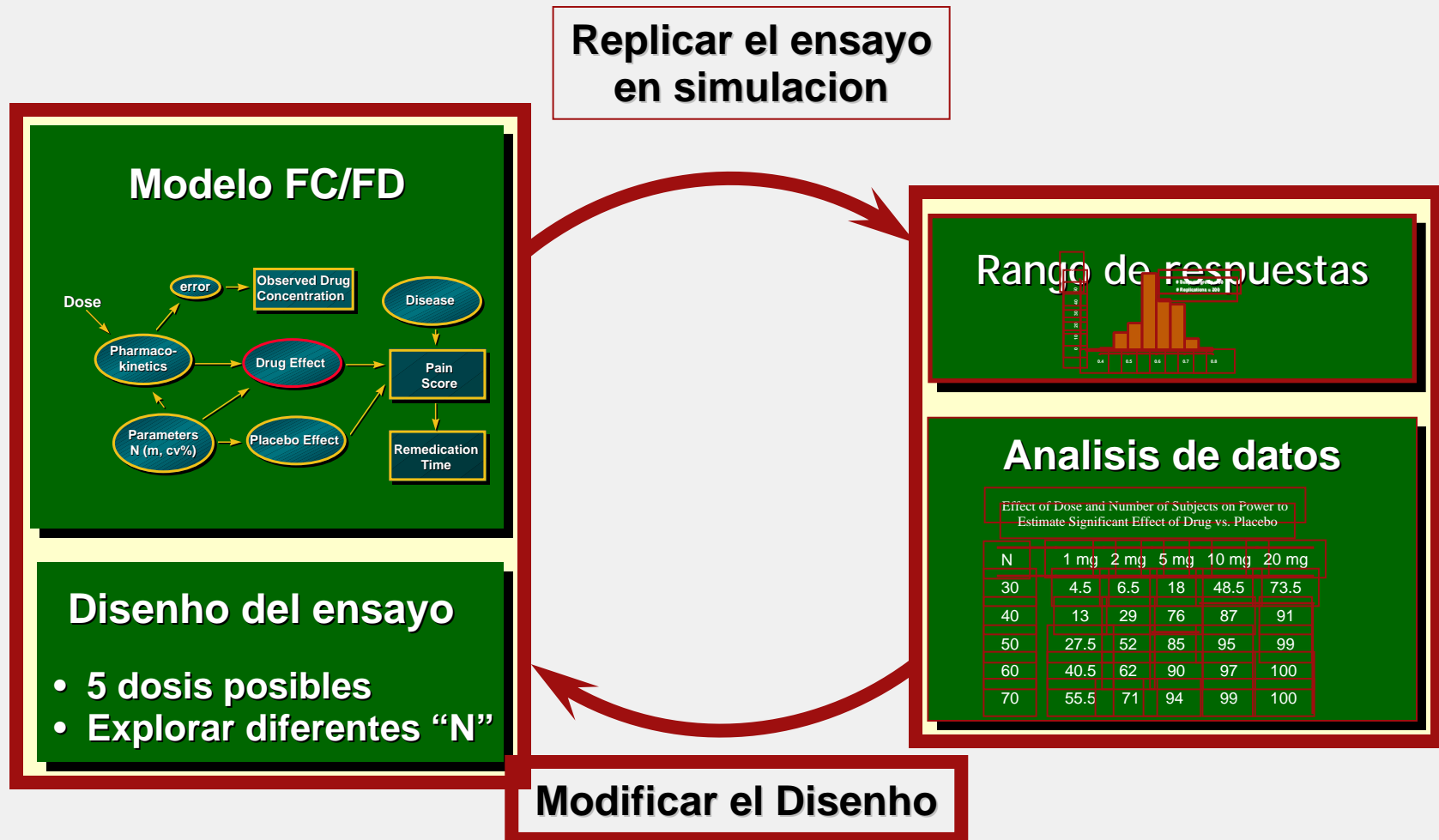
El modelo resume el saber sobre la respuesta a un farmaco de un sistema biologico

- Modelos longitudinales (concentracion-tiempo, dosis-respuesta) o estadisticos
- Los modelos poblacionales cantifican la respuesta ademas de la variabilidad
 - Los errores estandard (*Standard Error - SE*) de los parametros del modelo son un reflejo de la calidad / cantidad de las medidas
- En el proceso iterativo de construccion del modelo, informacion altamente compleja y detallada puede acabar contenida y devenir manejable y explicable

Las simulaciones, basadas en estos modelos, adquieren un gran poder para explorar diferentes estados del sistema en cuestion

- Relevancia de la incertidumbre dado el actual nivel de conocimiento del farmaco
- Validacion del modelo
- Diferentes protocolos en ensayos clinicos (dosis, nombre de pacientes)

La modelizacion & simulacion (M&S) permite la optimizacion iterativa de ensayos clinicos



Meta Analisis*

Mucho mas comun que lo que aparece!

- Sumarios de ensayos multi centricos son meta-analisis
- 2x2 tablas de contingencia de respuestas categoricas son tambien meta analisis

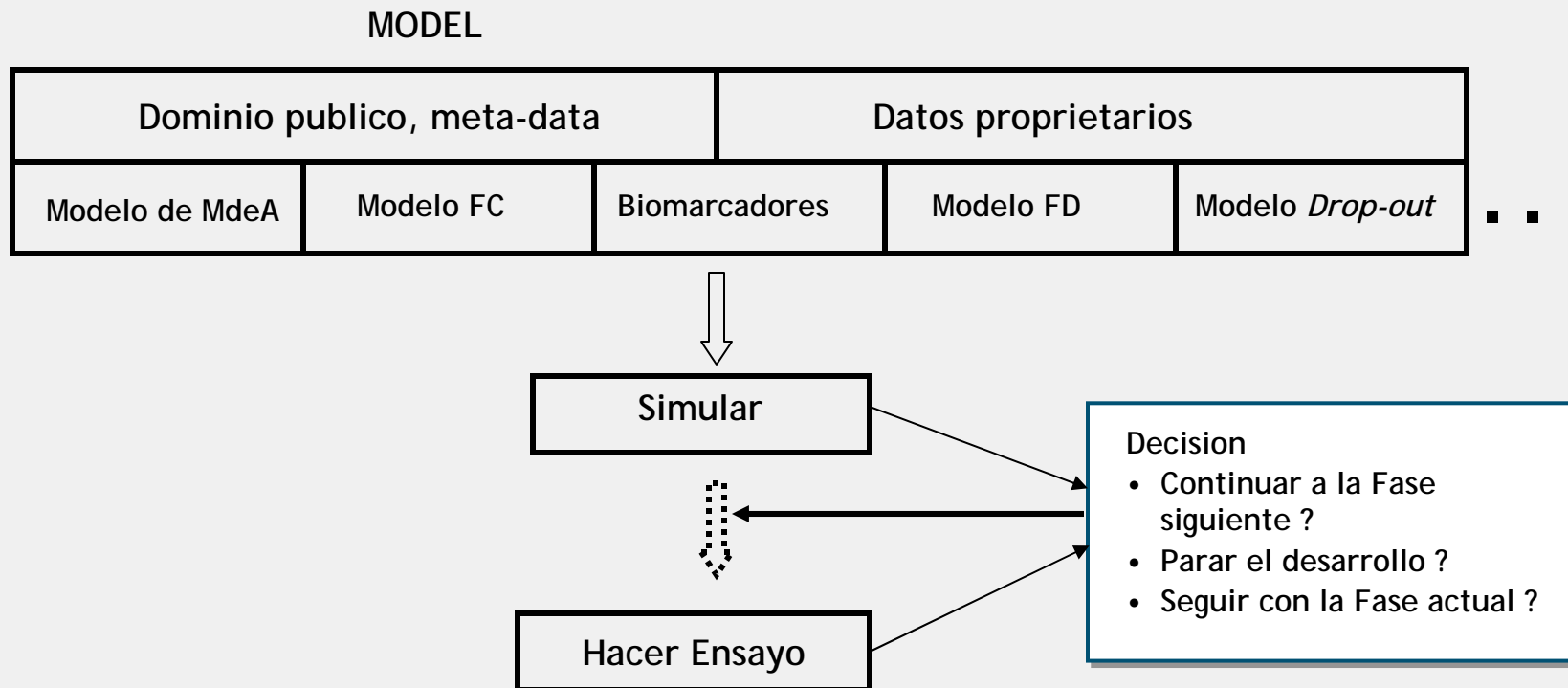
Dos variantes globales de meta-analisis:

- A. Los datos propios de los pacientes son disponible para cada ensayo/ estudio/ centro
- B. Solo valores sumarios son disponibles
 - Tipicamente este meta- analisis es retrospectivo y no necesariamente con datos propios
 - Datos de dominio publico pueden ser utilizados para ayudar en la toma de decisiones (Tipo B)
- Inclusion de datos de dominio publico sobre los competidores amplifica el poder estrategico de M&S aplicado en meta-analisis

* Refiere a sumarios cuantitativos de ensayos enteros (o centros en multicentricas), produciendo estimadas estadisticas de e.g. diferencias tratamiento - control junto con una estimacion de la confianza sobre esta diferencias (Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. Ed Res. 1976; 5: 3-8)

M&S + meta-analysis

La combinación de M&S y meta-analysis convierte las dos componentes en una potente herramienta para el alcance de resúmenes internos, la eficaz toma de decisiones y la comunicación entre equipos y las agencias reguladoras en el exterior



Overview of Lecture

Models & Simulations + meta-analysis

- Particulars and motivation

Meta-database creation

- Process, precautions and use

Example

- RA

Drug Model Explorer (DMX®) simulation exploration

- Utility example

Simulation

- RA

Porque es interesante cantificar datos provenientes de lo publicado?

Informacion sobre Placebo se encuentra abundante para el mismo farmaco o clase

- No sera posible hacer todos estos ensayos en funcion de tantos pacientes y tantas características de pacientes

El proyecto clinico de desarrollo no incluye el estudio de un comparador interesante, pese a que esta informacion es critica para el equipo de desarrollo

- Esta informacion puede existir en estudios publicados

Dejar atras esquemas imprecisos sobre la diferencia del farmaco en desarrollo y la competencia

- Comparar directamente datos (e incertidumbre!) propios con los de la competencia

Agrupar predicciones del modelo basado en lo publicado con datos o predicciones de modelos propios

Ampliar el horizonte del equipo de desarrollo

- Sentido cualitativo: mas farmacos
- Sentido cuantitativo: distribuciones mas que simples medias

Muchos en la competencia, y sobre todo las agencias reguladoras, estan haciendo alguna forma de meta-analisis!

Fuentes de Datos Publicos

Las fuentes de “meta-datos” son diversas:

- Revistas científicas
- Abstracts y posters
- Reuniones internacionales
- Documentos regulatorios (e.g. NDA, SBA en las paginas web de la FDA)
- Registro de ensayos clinicos on-line
- Material acompañante del farmaco por el fabricante
- Documentos en la web (e.g., anuncios de prensa empresarial sobre resultados de ensayos clinicos)

Existen varios programas (*software*) de digitalizacion de imagenes, tablas

Todos los datos se formatean y se incorporan en una meta-base de datos que tiene que seguir normas estrictas y pasar varios tests de calidad

La construcción de una meta-base de datos es una tarea intensiva que requiere un esfuerzo inter-disciplinar

Captando datos requiere continua colaboración entre:

- **Bibliotecarios**
- **Especialistas de bases de datos**
- **Modelizadores científicos / Bio estadísticos**
 - El modelizador comprende las limitaciones de la información en relación a su uso posterior para predecir el desarrollo
- **Expertos clínicos (farmacólogos, médicos)**
 - Los clínicos de la empresa han leído las publicaciones relevantes y conocen el fármaco, los *endpoints* y los tipos de pacientes

The meta-data team working closely with clinicians and the modelers can ensure that the endpoint database and models built are useful in development

Algunas precauciones con la creacion y proceso de meta-bases

Atencion al bias de autor!

- Lo que es publicado tiende a presentar (y exagerar!) lo exitoso

Es posible combinar multiples *endpoints* quienes representan el mismo efecto?

- La nomenclatura puede ser diferente

El mismo endpoint puede estar medido y reportado de manera diferente

- Respecto a los valores de entrada (*baseline*) *Change from Baseline (CFB)* (Cambio Respecto al valor Base -CRB?) en vez de valores de efecto medios
- O como medias, medianas, proporciones, *counts*, etc
 - O cosas mas esotericas aun medias “ajustadas”!

Puede ser dificil de completar la informacion mas alla que lo principal para lo publicado

- Valores de base pueden faltar del todo!
- Informacion sobre etapas previas (*run in*), pre/ co - medicacion
- Tipo de protocolo sobre registro de observacion (*LOCF?*)
- Muy raro de encontrar informacion sobre *drop-out* (aleatorio o no)

Las limitaciones de las meta-bases

La meta-base refleja la vision condicionada sobre una enfermedad y sus tratamientos

Pharsight optimiza sus meta-bases para diferentes areas terapeuticas anadiendo mas endpoints etc, pero las necesidades de un recibidor de una meta-base puede variar sobre

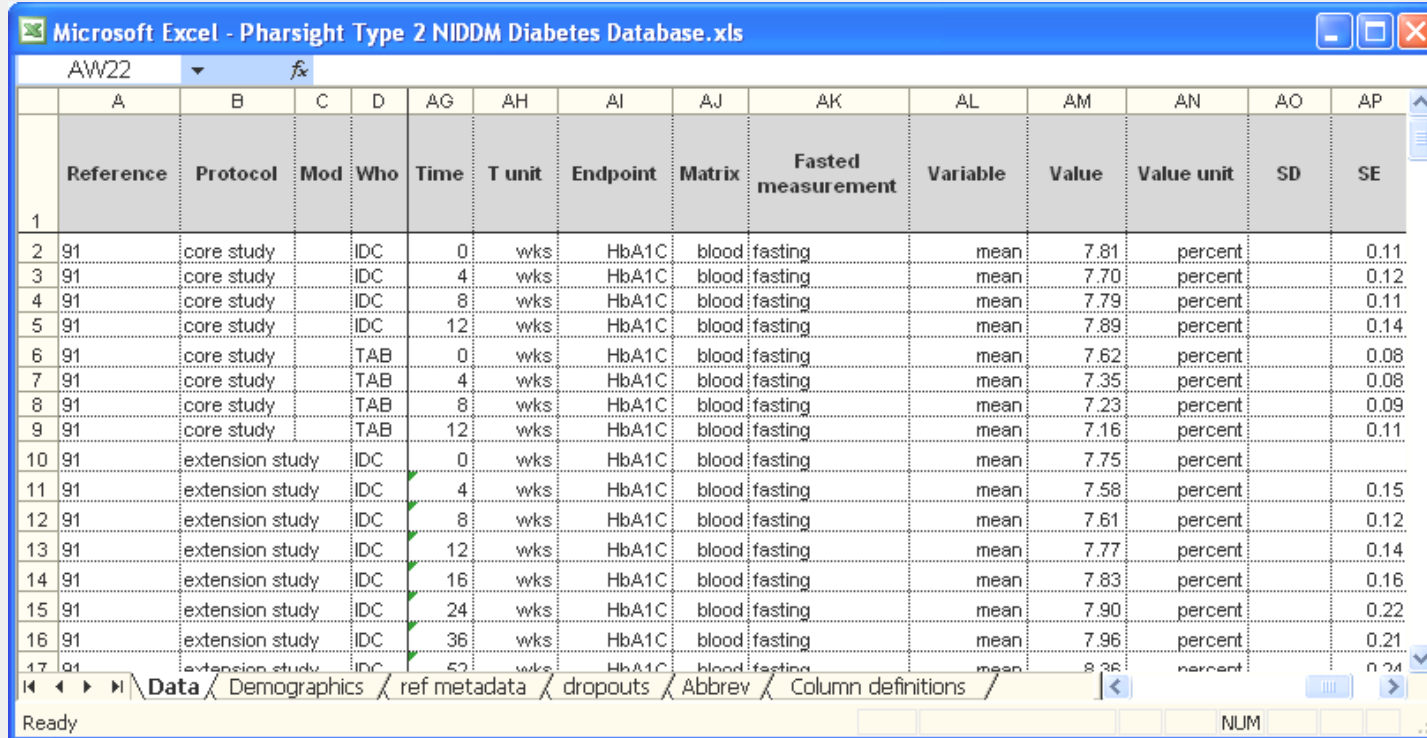
- Literatura a incluir
- Criterios sobre inclusion en la meta-base

A que parece una meta-base de datos?

Tipicamente un *Spreadsheet* (e.g. Excel®) conteniendo los datos

Ficheros de Endnote / Reference Manager conteniendo referencias ligadas por un numero clave unico

Apariencia de una meta-base para diabetes:



	A	B	C	D	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP
	Reference	Protocol	Mod	Who	Time	T unit	Endpoint	Matrix	Fasted measurement	Variable	Value	Value unit	SD	SE
1														
2	91	core study		IDC	0	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.81	percent		0.11
3	91	core study		IDC	4	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.70	percent		0.12
4	91	core study		IDC	8	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.79	percent		0.11
5	91	core study		IDC	12	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.89	percent		0.14
6	91	core study		TAB	0	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.62	percent		0.08
7	91	core study		TAB	4	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.35	percent		0.08
8	91	core study		TAB	8	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.23	percent		0.09
9	91	core study		TAB	12	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.16	percent		0.11
10	91	extension study		IDC	0	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.75	percent		
11	91	extension study		IDC	4	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.58	percent		0.15
12	91	extension study		IDC	8	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.61	percent		0.12
13	91	extension study		IDC	12	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.77	percent		0.14
14	91	extension study		IDC	16	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.83	percent		0.16
15	91	extension study		IDC	24	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.90	percent		0.22
16	91	extension study		IDC	36	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	7.96	percent		0.21
17	91	extension study		IDC	52	wks	HbA1C	blood	fasting	mean	8.36	percent		0.24

Ejemplo del contenido de algunas meta-bases. Hay actualmente meta-bases disponibles en mas de 20 areas terapeuticas

Project	Abstracts Reviewed	Studies Included	Drugs Included
Sleep	195	51	Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Triazolam, Zaleplon, Zolpidem
Asthma	118	31	Beclomethasone dipropionate, Montelukast
Asthma/COPD	570	104	Beclomethasone dipropionate, Fluticasone, Montelukast, Albuterol, Theophylline, Cilomilast, Ipratropium, Tiotropium, Salmeterol
Depression	940	129	Citalopram, Duloxetine, Fluoxetine, Fluvoxamine, Nefazodone, Paroxetine, Reboxetine, Sertraline, Venlafaxine
Schizophrenia	620	90	Aripiprazole, Chlorpromazine, Clozaril, Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Ziprasidone, Quetiapine, Amisulpride
Diabetes	750	106	Glyburide, Glipizide, Metformin, Glimepiride, Tolazamide, Chlorpropamide, Exenatide, Liraglutide, Pioglitazone, Rosiglitazone, Troglitazone, Vildagliptin, Sitagliptin
Rheumatoid arthritis (RA)	170	38	Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Methotrexate
Gastro-esophageal reflux disease (GERD)	250	70	Cisapride, Esomeprazole, Lansoprazole, Metoclopramide, Mosapride, Omeprazole, Pantoprazole, Rabeprazole, Tegaserod, Zaccopride

Agenda

Modelizacion, Simulacion y meta-analisis

- Motivacion

Creacion de meta-bases de datos

- Procesos, precauciones y utilizacion

Ejemplo

- Artritis Reumatoidea (AR)

Simulaciones en Drug Model Explorer (DMX®)

- Ejemplo de uso

Simulacion

- AR

Estudio ejemplo enfocado en la Artritis Reumatoidea (AR)

AR es un area terapeutica con multiples endpoints y nuevos y prometedores farmacos

La competicion es feroz porque anti-TNF- α anticuerpos muestran muy buen ratio eficacia/ efectos adversos

Varias farmaceuticas estan invirtiendo en nuevos compuestos quimicos (NCQ?) (*New Chemical Entities - NCE*) para el tratamiento de AR

En el ejemplo:

- *Abstracts* revisados: 170
- Estudios Incluidos: 38
- Tratamientos incluidos
 - Placebo, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Methotrexate
- Proposito de las terapias
 - Intentando reducir los signos y sintomas de la AR

Detalles de la meta-base par AR (tratamientos, clases, endpoints)

Drugs	Class	Endpoints
Adalimumab	anti-TNF alpha	ESR, SJC, PGA, MDGA, SDAI, HAQ, ES, TSS, JSN, Serious Infection
Anakinra	interleukin antagonist	SJC, TJC, MDGA, PGA, HAQ, CRP, ESR, ACR20, ACR50, ACR70, SDAI, CRP, DAS28, TSS, SJC, Serious Infection
Etanercept	anti-TNF alpha	ESR, DAS28, PGA, MDGA, SJC, TJC, ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, CRP, SDAI, TSS, ES, JSN, CRP, Infections, Serious Infection
Methotrexate	antimetabolite (dihydrofolic acid reductase inhibitor)	ACR20, ACR50, ACR70, TSS, JSN, ES, CRP, TJC, SJC, DAS28, MDGA, SDAI, PGA, ESR, Infections, Serious Infection

..and of course the entire package of endpoints is available for placebo treatment!

Una empresa farmaceutica al comienzo de un proyecto - es receptiva a M&S y meta - analisis

La meta es de obtener un marco de referencia cuantitativo del paisaje competitivo para cuando llegan los resultados de Fase II

Desafios:

El abanico de incertidumbres no esta definido para los criterios de exito

- “ACR20 Enbrel = 80% at estado estacionario del efecto” => irrealisticamente preciso (rangos?)
- La empresa necesita llegar a non-inferioridad vs Enbrel

El equipo clinico percibe la respuesta de los competidores quasi-cantitativamente pero todavia sin cantificar del todo

- Ejemplo: la empresa esta convencida que Enbrel tiene mejor eficacia que MTX pero no puede cantificar las probabilidades a lo largo de todas las variables (dosis, tiempo, etc)
- Conoce aproximadamente el efecto de las dosis comercializadas, pero no la dosis-respuesta completa de los competidores

Solucion:

Desarrollar modelos integrados para ACR20, ACR50, ACR70 con los competidores directos en el area terapeutica

Un modelo tipo ACR para eficacia fue construido utilizando la meta-base de RA

ACR - *American College of Rheumatology*

Por ejemplo: ACR20 = Proporción de pacientes con:

- 20% mejora en articulaciones inflamadas
- 20% mejora en ≥ 3 sobre 5 de otras medidas de AR

Un modelo conjunto de los ACR20, ACR50, ACR70

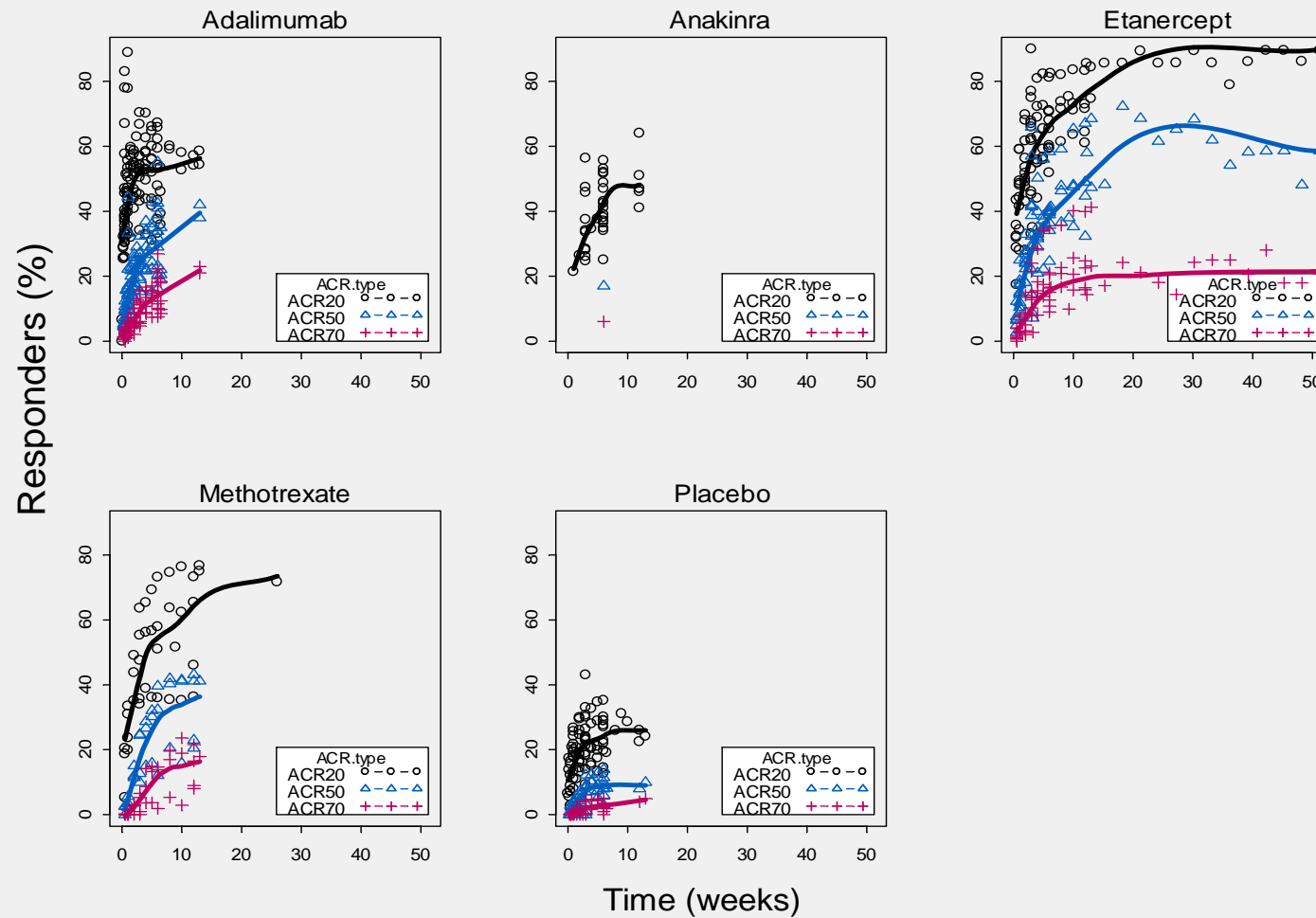
- La meta-base era abundantemente poblada (*rich database*)
- Modelo como función del fármaco, tiempo, dosis y otras covariables
- Diferenciación entre fármacos para la evolución del efecto con el tiempo
- Dosis-respuesta para casi todos los competidores

Simulaciones basadas en este modelo fueron *uploaded* a DMX[®]

- Herramienta para comunicación y visualización de resultados multi-dimensionales de simulación

Evolucion de ACRn scores de algunos de los farmacos anti-RA y Placebo provenientes de publicaciones

Los círculos son datos publicados; las líneas son *lowess smooths*



Simulations of expected mean $\Pr(\text{ACR})$ given certain covariate combinations can now be explored to address development team questions

Predictions of the model using the uncertain parameter estimates were obtained for given sets of covariates

- done by sampling from the multivariate parameter estimate distribution

To each prediction a single random draw from the inter-trial error distribution was added.

- This reflects our conservativeness towards these summary statistic models that typically originate from heterogeneous trial designs and populations.

These predictions reflect the state of knowledge of the mean response in the infinite patient population.

BUT: How to best present the typically voluminous products of simulation?

The resulting grid of response predictions was explored in DMX[®].

DMX[®] is a communication and visualization tool that facilitates point-and-click exploration of predictions of multivariate models.

Agenda

Modelizacion, Simulacion y meta-analisis

- Motivacion

Creacion de meta-bases de datos

- Procesos, precauciones y utilizacion

Ejemplo

- Artritis Reumatoidea (AR)

Simulaciones en Drug Model Explorer (DMX®)

- Ejemplo de uso

Simulacion

- AR

La comunicacion efectiva es un componente clave para el exito del proyecto

Suele ocurrir amenudo que comunicacion se convierte en un factor limite para el impacto de M&S a otros equipos, audiencias. Algunos desfios son:

Los modelos

- Falta de familiaridad con modelos or tecnicas de modelizacion entre equipos conducen a la creacion de vacios perceptuales tipos “black box” y desconfianza

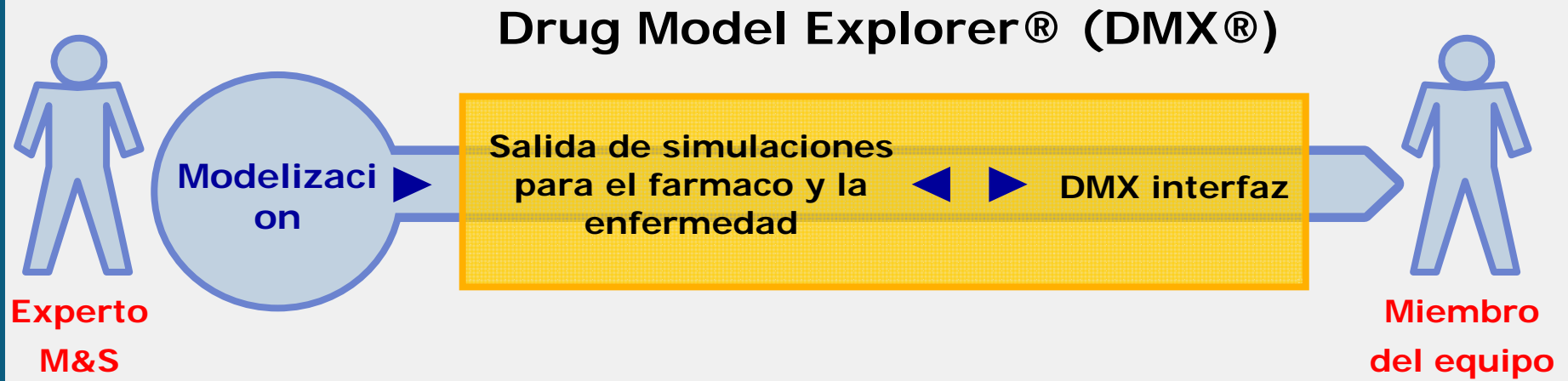
Las questiones

- M&S frecuentemente estimulan discusiones dinamicas entre equipos
- Entonces la capicidad de responder a preguntas de tipo “que pasaria si...” es clave

Las decisiones

- Alcanzar consenso sobre decisiones clave acerca del farmaco en desarrollo puede ser dificil

DMX: Explorando resultados de modelización en tiempo real



DMX es una herramienta de visualización y comunicación para explorar interactivamente los resultados de M&S

- Utilizado por expertos **modelizadores** para hacer resultados M&S disponibles a equipos y responsables de decidir
- Utilizado por el **equipo** para comparar las prestaciones del propio vs. competidores
- Utilizado por las **compañías** para captar conocimientos y amendar cuando la información se actualiza



A Note on DMX Theory of Operations and Publishing

DMX takes simulation results, created outside DMX, as inputs and prepares (“publishes”) them for use by the development team via the viewing interface.

SIMULATION OUTPUT

- 3 files per simulated endpoint
- Structure file
 - Sample matrix
 - Expectation vector

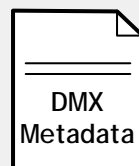
Create results in (or write to)
S-PLUS® or SAS® XPORT format

DMX DATA CONVERSION AND PUBLISHING TOOLS (for modelers)

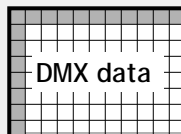


Drug Model Explorer

- Create metadata file (.xml) that describes relationships between all variables
- Convert simulation output into a binary format DMX can read
- Publish for viewing: upload results to central database or make output available locally



DMX Metadata

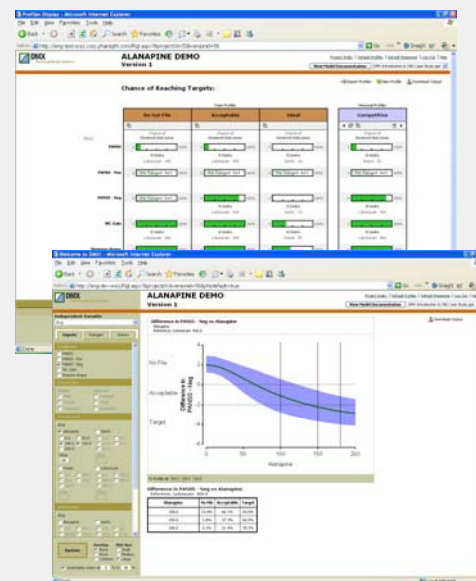


DMX data

DMX VIEWING INTERFACE (for modelers, team)

Two modes of exploration, with interaction between them:

- Response mode (plots, tables)
- Profiles mode (summary, details)



Example of DMX output: Allows team to view and query model-based drug attributes

Response Selection

Uncontrollable Variables & Assumptions

Controllable Inputs (Treatments, Competing Therapies)

Output Controls

Plots Display Trends

Shaded area shows prediction interval for expected dose-response

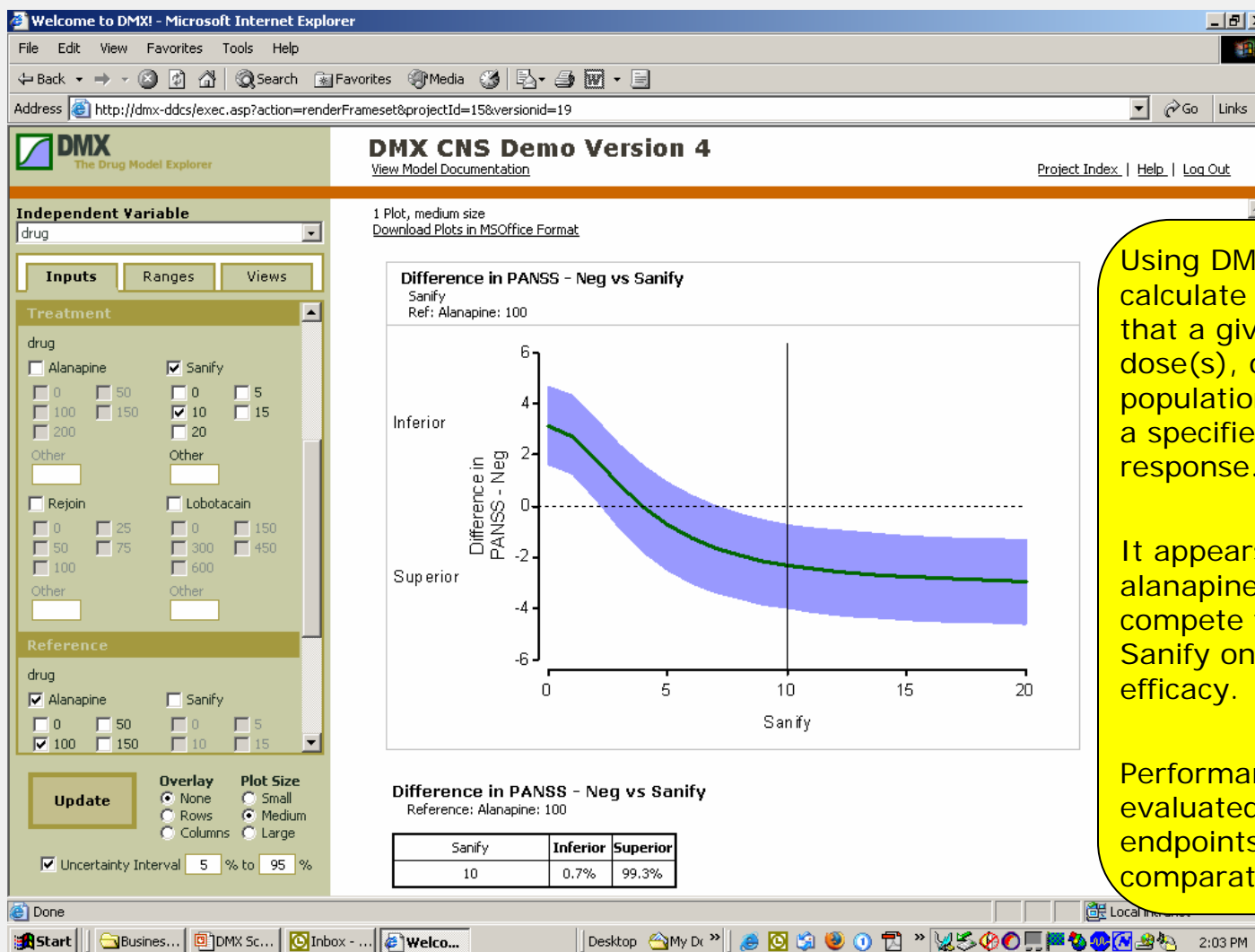
Vertical lines show doses of interest

Tables Display Details

Tables display quantitative estimates of prediction intervals or other information

Drug B Dose (mg)	5.0%	mean	95.0%
150	-45	-44	-43
300	-48	-47	-45

Example of DMX output: Compare response vs. competing treatment(s)



Using DMX, teams can calculate the probability that a given treatment(s), dose(s), or patient population(s) will achieve a specified target response.

It appears unlikely that alanapine will be able to compete favorably with Sanify on the basis of efficacy.

Performance can also be evaluated on safety endpoints and vs. other comparators ...

Beneficios de DMX

DMX puede representar el conocimiento actual y futuro sobre el compuesto actual y sus competidores

- Aplicable dentro y a través el programa de desarrollo, puede ser facilmente amendado cuando nueva informacion llega

Los resultados de la modelizacion son mejor comunicados al equipo

- Dar respuesta al "que pasaria si" inmediatamente
- Rapida generacion de estadisticas de relevancia y "cut-points"
- Una presentacion con estructura standard para presentar informacion compleja

DMX facilita la incorporacion de M&S en el proceso de toma de decisiones de la empresa

- Optimiza el flujo de trabajo y las tareas corolarias a la decision

Agenda

Modelizacion, Simulacion y meta-analisis

- Motivacion

Creacion de meta-bases de datos

- Procesos, precauciones y utilizacion

Ejemplo

- Artritis Reumatoidea (AR)

Simulaciones en Drug Model Explorer (DMX®)

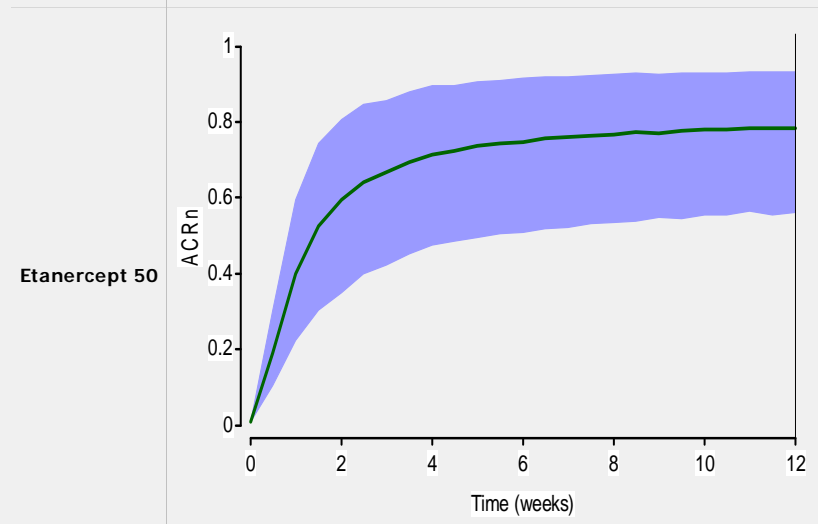
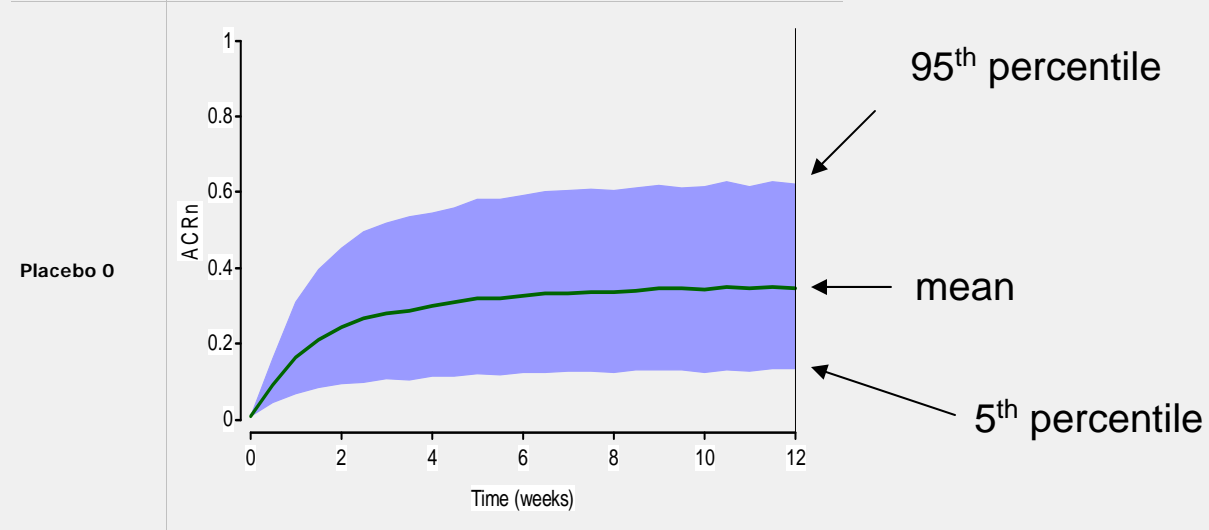
- Ejemplo de uso

Simulacion

- AR

Vista de pantalla No.1 de DMX[®] conteniendo estas simulaciones. Respuesta media en graficas y tablas con incertidumbre

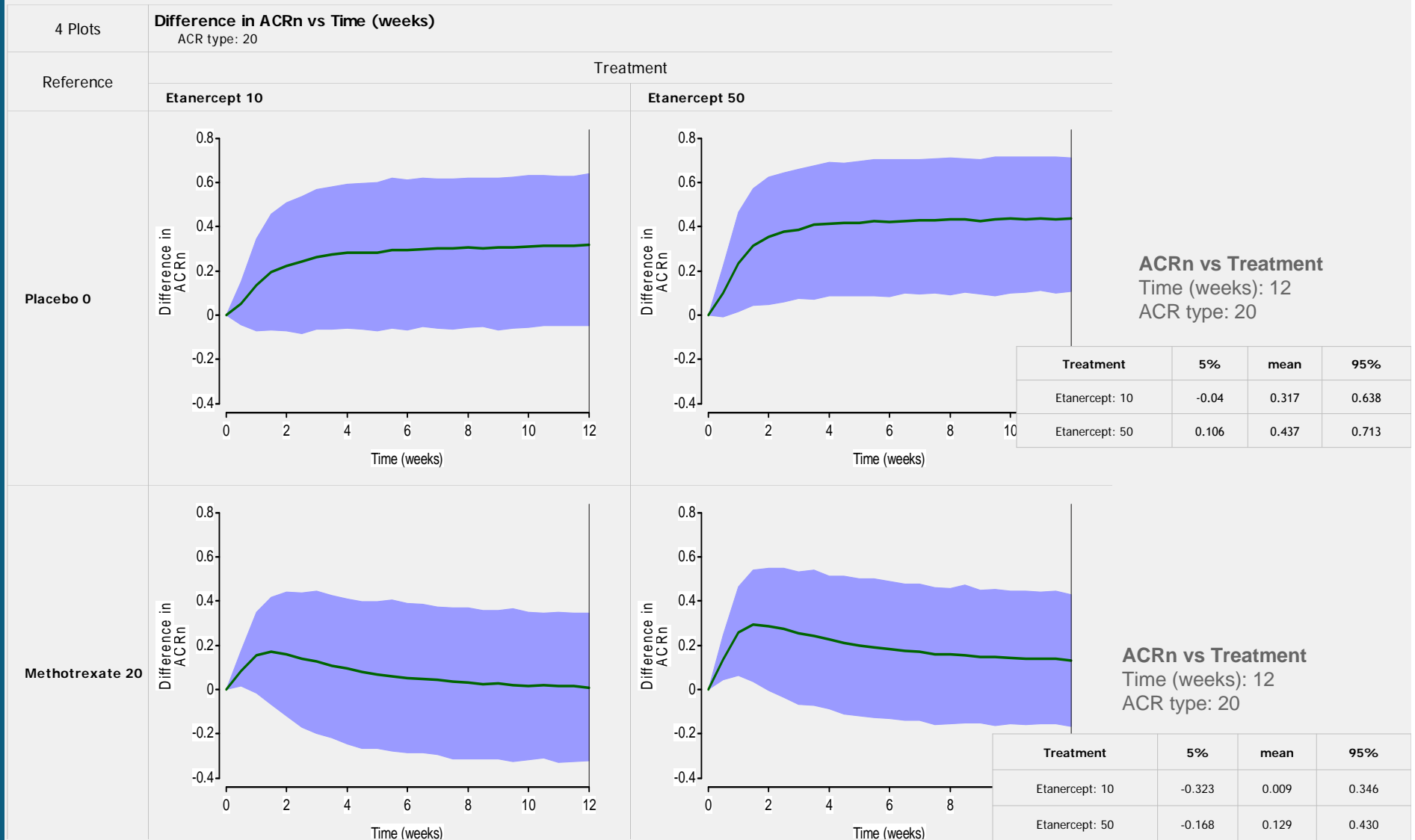
2 Plots	ACRn vs Time (weeks)
Treatment	ACR type: 20



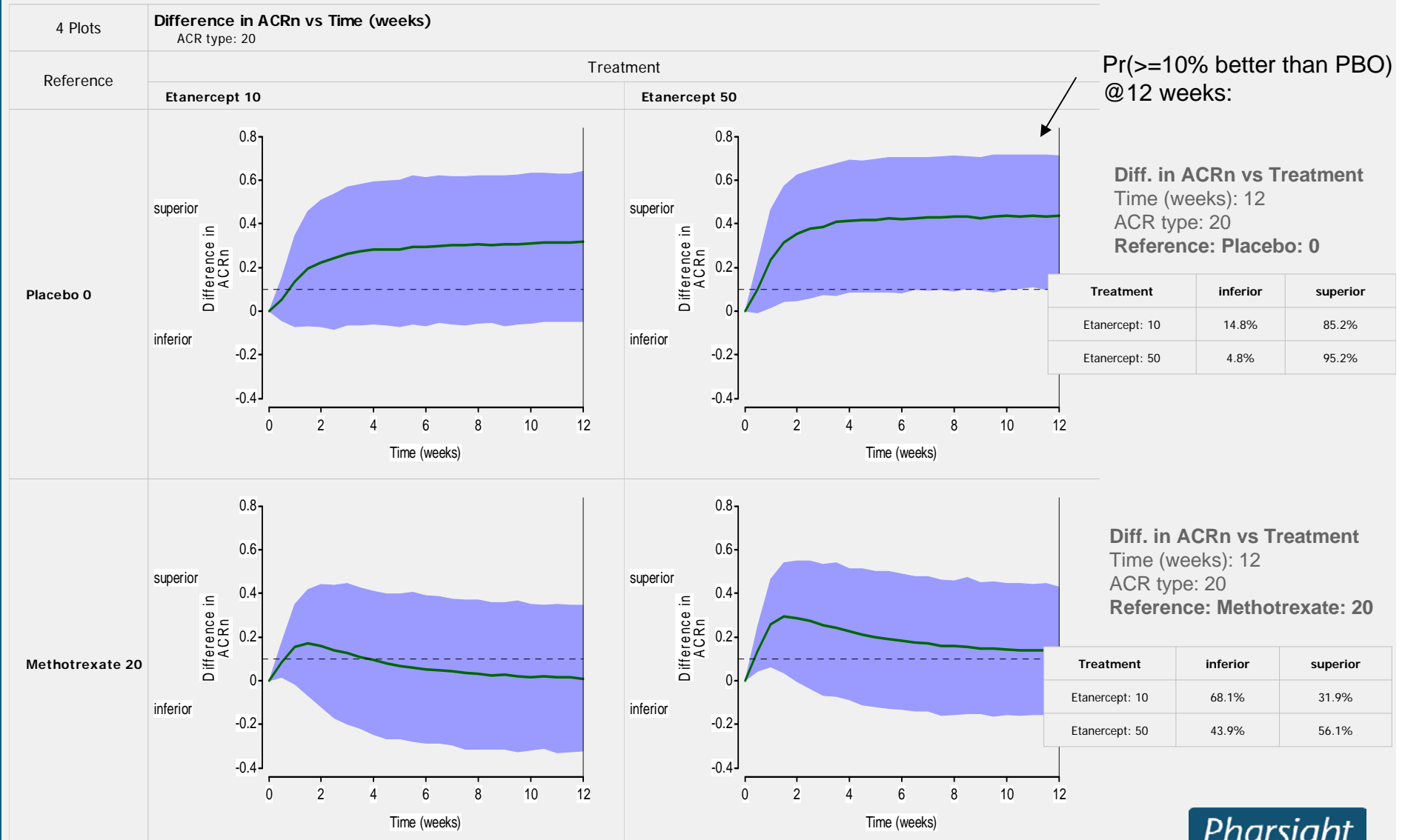
ACRn vs Treatment
Time (weeks): 12
ACR type: 20

Treatment	5.0%	mean	95.0%
Placebo: 0	0.132478	0.347253	0.619311
Etanercept: 50	0.559614	0.784595	0.931161

Vista de pantalla No 2 de DMX®. Las graficas muestran la diferencia entre Placebo y MTX frente a Etanercept 10 con 95% intervalos de prediccion



Vista de pantalla No 3 de DMX® Graficas de respuesta vs tratamiento de referencia con incertidumbre y tablas con las probabilidades de llegada a un nivel determinado



El paisaje competitivo ha sido establecido usando datos publicos!

En este momento, en la empresa, las simulaciones (en DMX) estan siendo utilizadas para comparar el efecto del farmaco actual con la competencia

Facilita la comprension cuantitativa del area terapeutico

La empresa ya tiene predicciones de la eficacia sobre muchas covariables incorporando todas las incertidumbres

Lo presente se ha hecho nada mas que con datos publicados!

Este marco para RA es dinamico y creere:

- Nuevos datos publicados
- Nuevos resultados (in-house)

El conocimiento adquirido mediante este esfuerzo es exclusivo a meta-analisis?

Ninguna empresa farmaceutica haria tantos ensayos para investigar tantos competidos en tantos tipos de pacientes

Establece una base de conocimiento (datos, modelos) mas alla que lo esperado en unas fases de desarrollo

Mas precisa estimacion del efecto placebo

- Y su relacion con covariables, valores de base
- En pacientes mas variados

Si se necesita experiencia en el manejo de meta-datos, en su modelizacion y cuantificacion, y experiencia clinica para evaluar y aplicar

Sumario

La meta-analisis de datos de dominio publico puede llegar a informar / confirmar la M&S en el desarrollo de un farmaco

- Incluso para *first - in - class*

La captura de meta-data es una tarea intensiva y multi-disciplinar

La presentacion de resultados en una plataforma tipo DMX[®] facilita la comunicacion entre equipos y reguladores, limita la sensancion “black box” que acompaña estas presentaciones y eventualmente ayuda la toma de decisiones