

Matematisk modellering indenfor lægemiddeludvikling

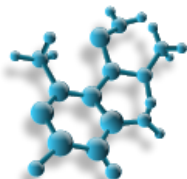
Niels Rode Kristensen
Quantitative Clinical Pharmacology
Novo Nordisk A/S

Der anvendes matematik mange steder i lægemiddeludviklingsprocessen

Molekuledesign
Forsøgsplanlægning
Analyse af forsøgsdata

PK/PD-modellering
Statistisk analyse

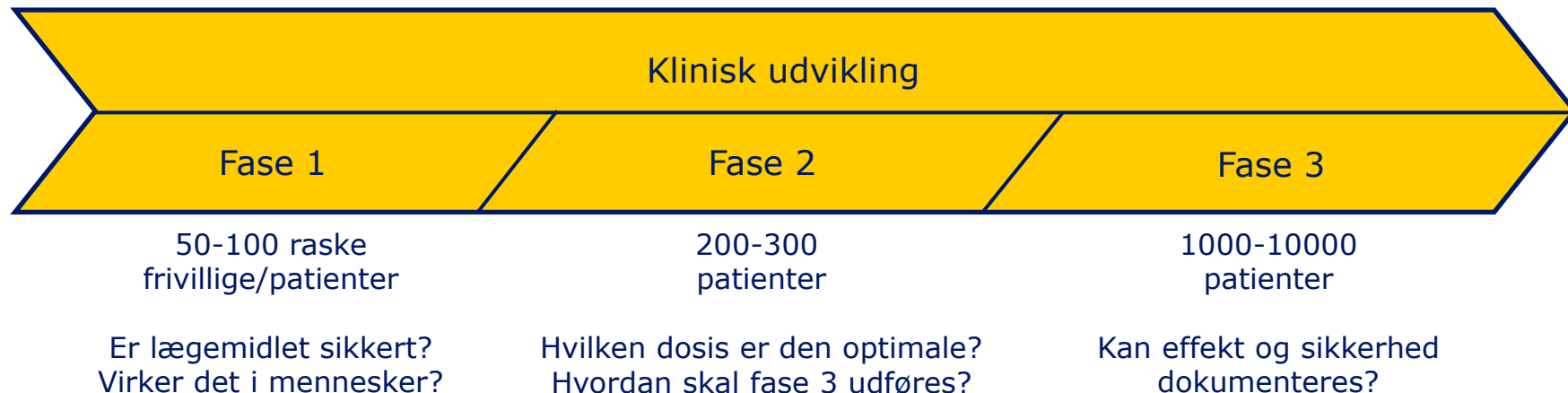
Sundhedsøkonomiske
modeller



I de kliniske udviklingsfaser bruges der matematiske modeller til at optimere de kliniske forsøg

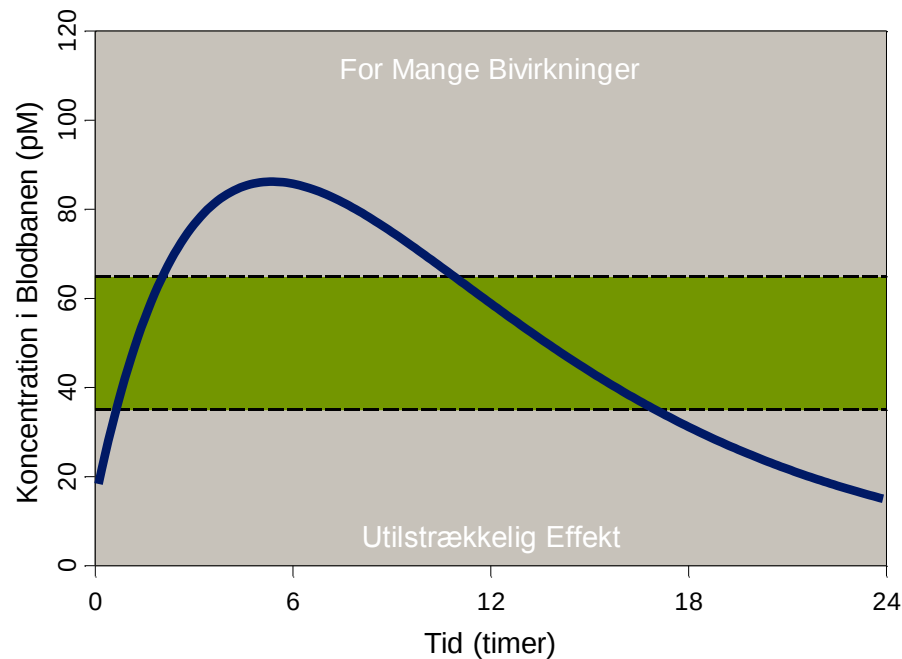
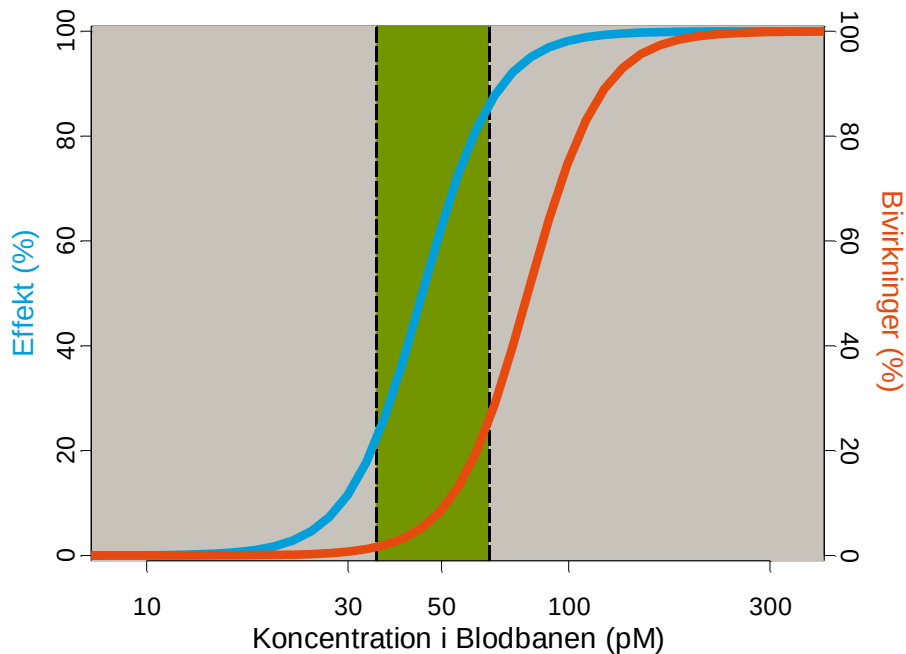
Overordnede udviklingsmål:

- At vise at lægemidlet virker i mennesker
- At vise at lægemidlet er sikkert
- At vise at lægemidlet er konkurrencedygtigt



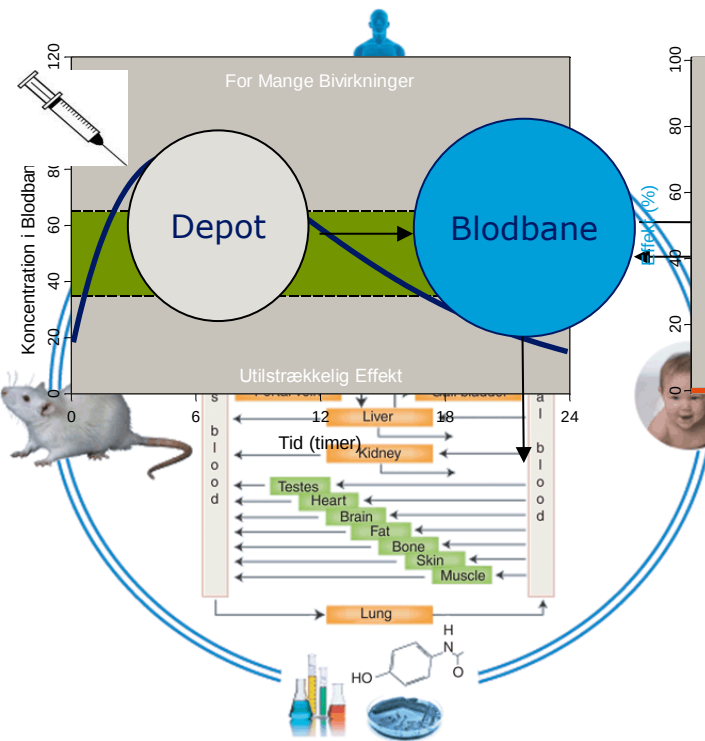
To spørgsmål er helt centrale i den kliniske udvikling af et nyt lægemiddel

- Er der et terapeutisk vindue?
- Hvilken dosis og hvilken doseringsfrekvens?

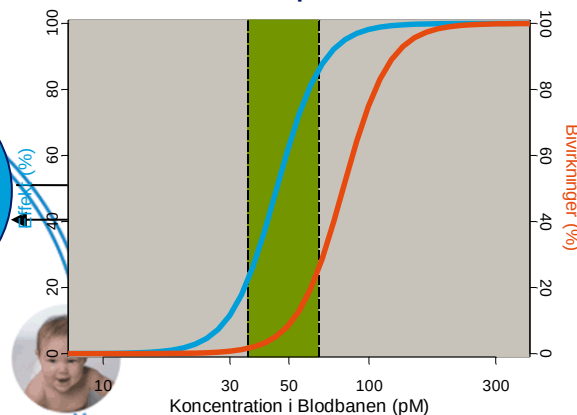


Matematiske modeller kan anvendes på mange niveauer og med varierende detaljeringsgrad

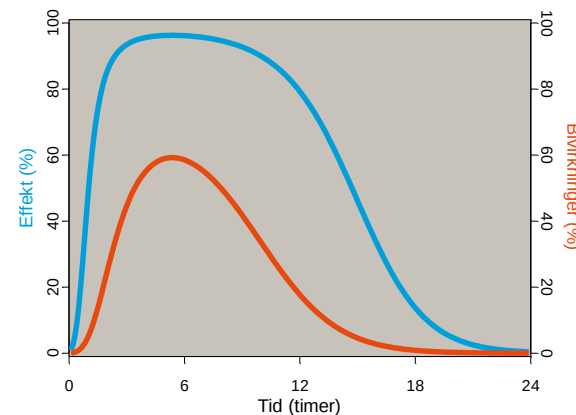
- Pharmacokinetik (PK)



- Koncentrations- eller dosis-respons



- Pharmacodynamik (PD)

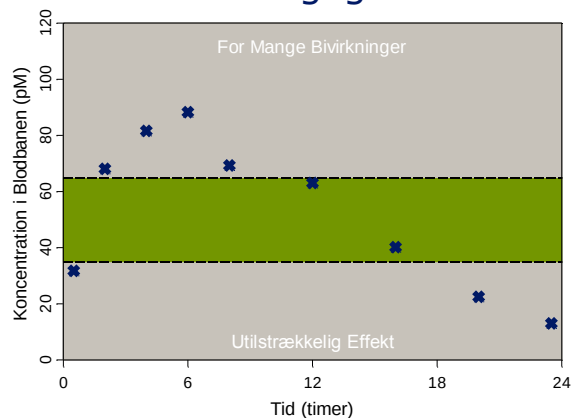


Langsigtet
udfald

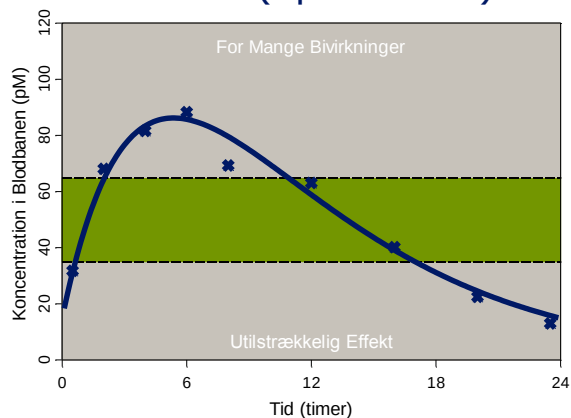


En simpel PK model (én patient) og et simpelt spørgsmål: Én eller to daglige doser?

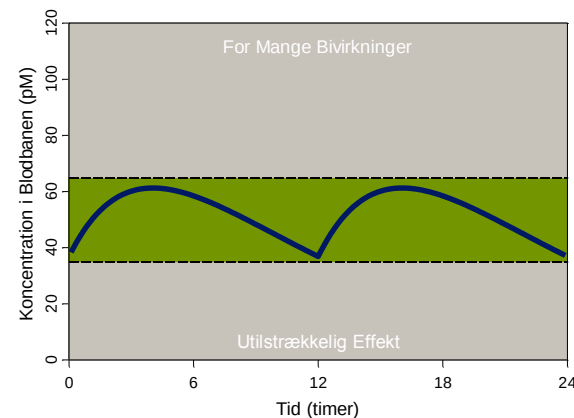
- 9 blodprøver på 1 døgn ved én daglig dosis



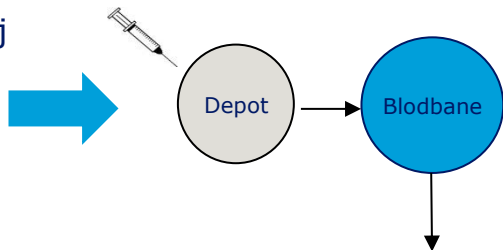
- Modellens beskrivelse af data (optimalt fit)



- To daglige doser er bedre end én!



Administrationsvej
Biologi
Fysiologi
Fysisk/kemiske
egenskaber

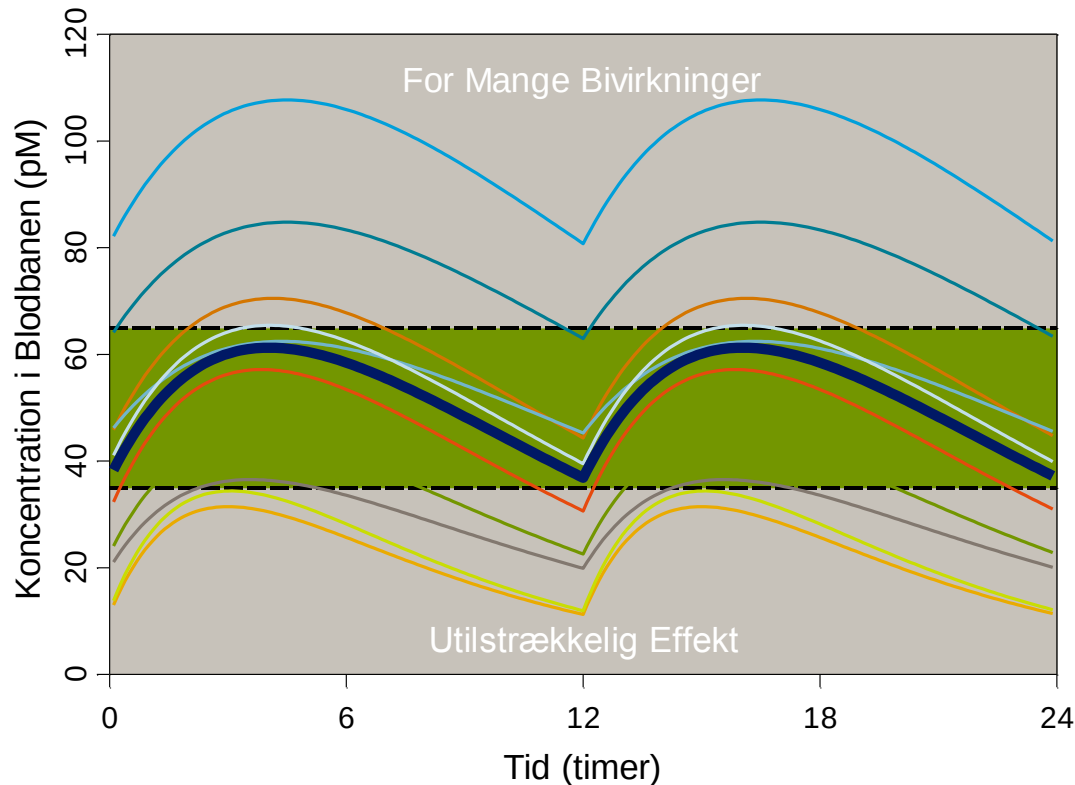


$$\frac{dA_D}{dt} = -K_D \cdot A_D$$

$$\frac{dA_C}{dt} = \frac{Dose \cdot F}{V} \cdot e^{-K_A \cdot t} - K_A \cdot A_C$$

$$A_C(0) = 0$$

Patienter er forskellige, så hvordan håndterer man en hel population af patienter?



Kvinder
<30 år
<60 kg

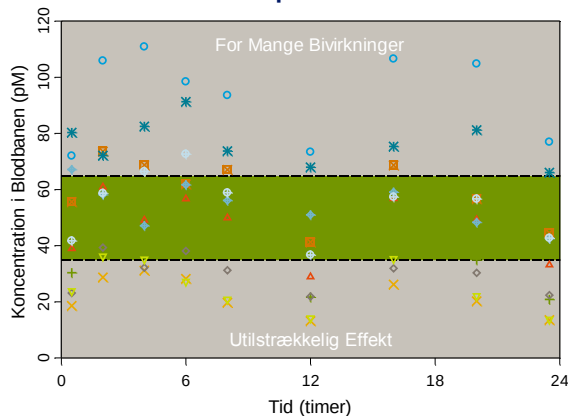
Skal yngre kvinder
have en lavere
dosis?

Og skal ældre,
mænd have en
højere dosis?

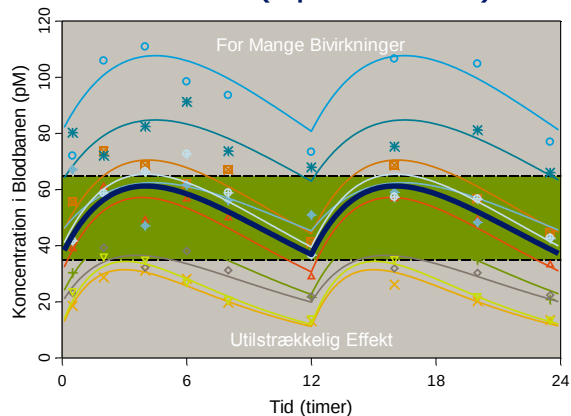
Mænd
>65 år
>100 kg

En populations-PK model (der kan beskrive variabiliteten mellem patienter) giver svaret

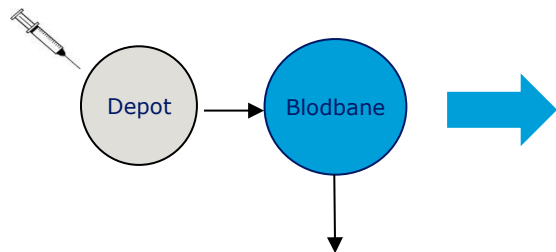
- 9 blodprøver på 1 døgn for flere patienter



- Modellens beskrivelse af data (optimalt fit)



- Kovariatanalyse:
 - Vægt forklarer en stor del af variabiliteten
 - Ingen forskel mellem mænd og kvinder
 - Ingen forskel mellem unge og ældre
- Yngre kvinder og ældre mænd (med samme vægt) bør have samme dosis!



Niveau 1 (individ):

Likelihoodfunktion:

$$y_{ij} = f_m(t_{ij}, \varphi_i) + e_{ij}, \quad j = 1, \dots, n_i, \quad \varphi_i: \text{Individ-parametre}$$

$$\prod_{i=1}^m \int p(y_i | Z_i, \theta, \eta_i) \cdot p(\eta_i | \Omega) d\eta_i$$

$$\varphi_i = h(Z_i, \theta, \eta_i), \quad i = 1, \dots, m, \quad Z_i: \text{Kovariater (vægt, køn, alder, etc.)}$$

Numerisk løsning

Hvad kan de matematiske modeller bruges til?

- Til beskrivelse og fortolkning af data:
 - Store mængder data kan kondenseres med en matematisk model
- Til simulering af nye kliniske forsøg:
 - Anden dosis/doseringsfrekvens, anden population, anden blodprøvetagning
- Til ekstrapolation af resultater:
 - Fra voksne til børn
 - Fra normal til reduceret nyrefunktion
 - På tværs af etniske grupper
- I dialogen med de myndigheder, som skal godkende nye lægemidler:
 - Både i Europa (EMA) og USA (FDA) har myndighederne egne modelleringseksperter

Det er helt afgørende at modellernes resultater formidles klart og i det rette sprog

- En typisk projektgruppe består af folk med baggrunde som læger, dyrlæger, farmaceuter, biologer, eller human biologer.
- Præsentation af klinisk relevante resultater er mere væsentligt end at vise alle statistisk signifikante effekter med tilhørende p-værdier.
- Antagelser omkring en models beskrivelse af den underliggende fysiologi/biologi er mere væsentlige at præsentere end antagelser omkring approksimation af likelihood funktionen.
- Grafisk præsentation og visualisering er altafgørende.

Mange forskellige matematik-discipliner er i spil

- Modellering af dynamiske systemer:
 - Opstilling af ordinære differentialligninger
 - Analytisk løsning
 - Numerisk løsning (både løsere til stive og ikke-stive systemer)
- Sandsynlighedsregning og statistisk analyse:
 - Kontinuerte data (univariate/multivariate)
 - Diskrete data (overlevelsesh-data, tælle-data, kategoriske data)
 - Statistiske test (p-værdier og konfidensintervaller)
- Parameterestimering:
 - Ikke-lineær regression/Ikke-lineære mixed-effects modeller
 - Maximum likelihood/Bayesianske metoder
 - Numeriske værktøjer/optimeringsmetoder

Programmering er helt essentielt

- Til klargøring af data (R/S-plus)
- Til specifikation af modeller og simuleringer (NONMEM)
- Til efterbehandling og visualisering af resultater (R/S-plus)
- Kun få dele kan automatiseres/standardiseres fuldt ud
- Resultaterne skal kunne dokumenteres og reproduceres, da de kan indsendes til myndighederne (begrænser brugen af interaktive GUI's)

Ønsker til fremtidens matematikundervisning

- Bevar et bredt teoretisk fundament, men sæt anvendelserne af matematikken i centrum
- Styrk grænsefladen mellem modellering af dynamiske systemer og statistisk analyse af data
- Sørg for solide kompetencer indenfor programmering og anvendelse af numeriske løsningsmetoder
- Fokuser mere på formidlingen af de matematiske resultater og understreg vigtigheden af grafisk præsentation