

Statistik och kvalitet i läkemedelsindustrin

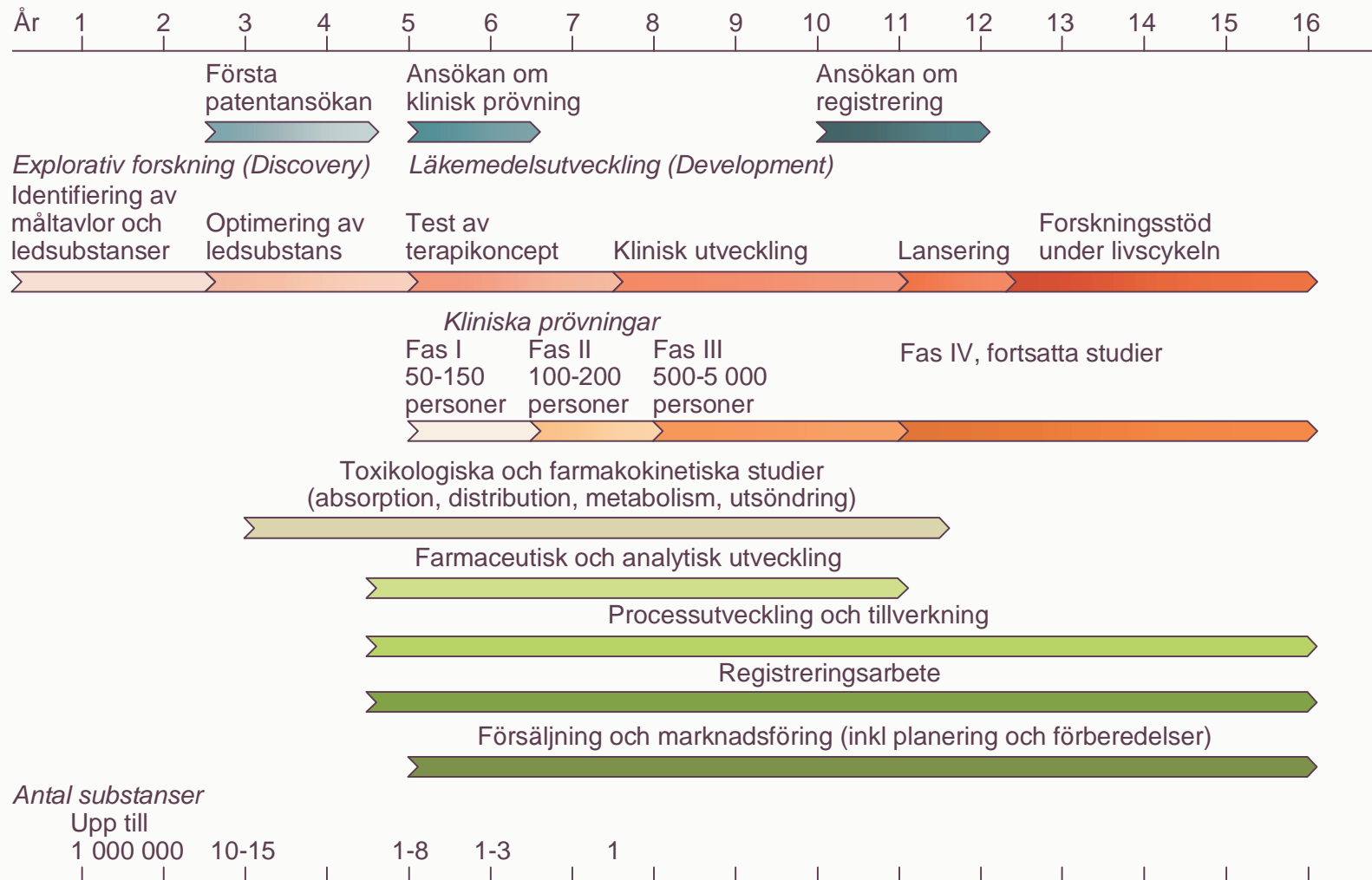
Johan Szamosi och Ylva Tingström, FMS

2008-03-14



Snäckviken, Södertälje

Vägen till ett nytt läkemedel



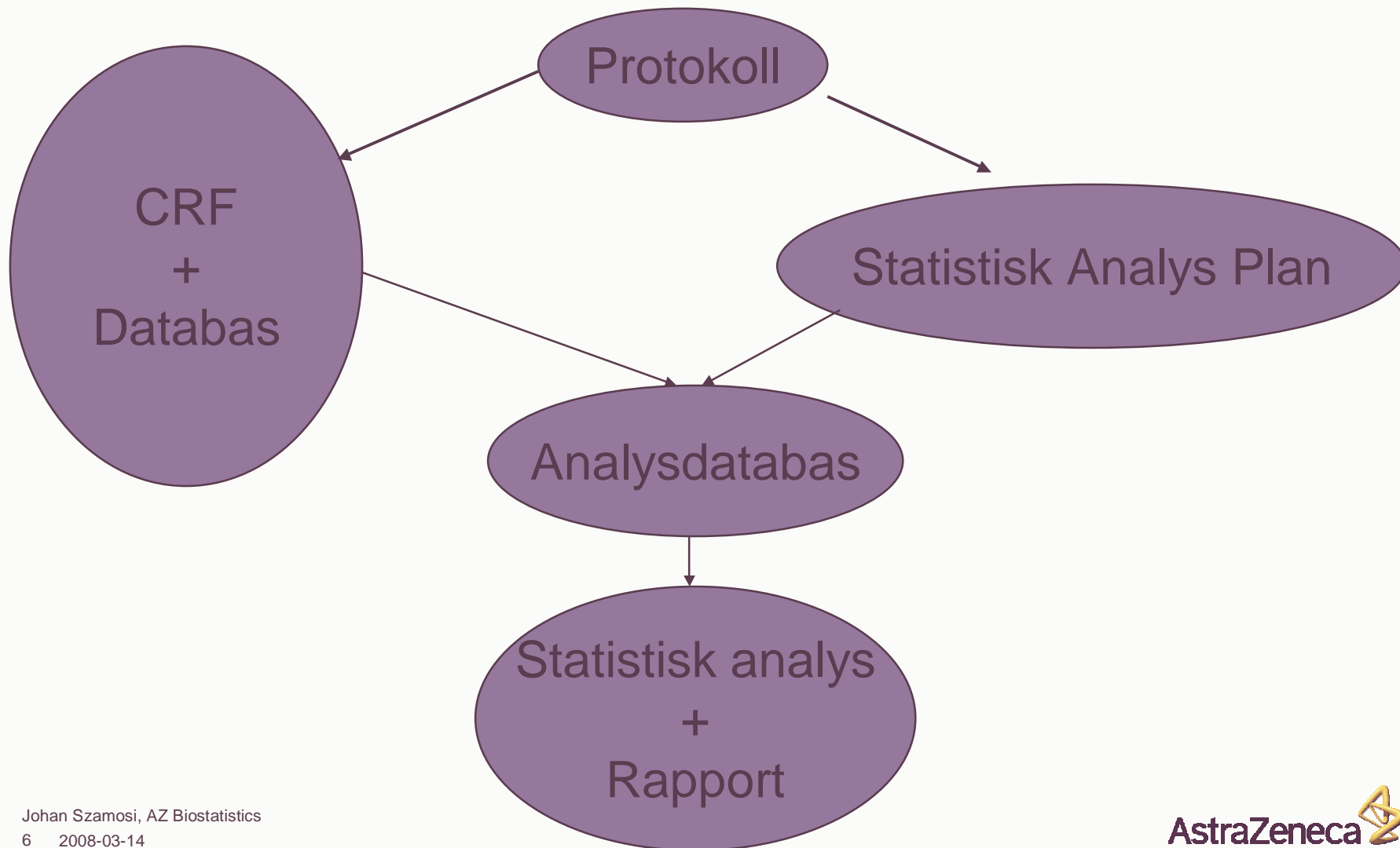
Vad är en klinisk prövning?

- Utvärdera farmakokinetiska egenskaper hos en ny substans.
- Dos m.a.p tolerabilitet och effekt.
- Konfirmera terapeutisk effekt (t.ex i jämförelse med placebo).

Riktlinjer för kliniska prövningar

- ICH Guidelines
- Övriga guidelines (FDA, EMEA etc)
- Standard Operating Procedures

Processen kring en klinisk prövning



Ur ICH Guideline E9 (Statistical principles in clinical trials)

“5.8 Integrity of Data and Computer Software Validity

The credibility of the numerical results of the analysis depends on the quality and validity of the methods and software (both internally and externally written) used both for data management (data entry, storage, verification, correction and retrieval) and also for processing the data statistically. Data management activities should therefore be based on thorough and effective standard operating procedures. The computer software used for data management and statistical analysis should be reliable, and documentation of appropriate software testing procedures should be available. ”

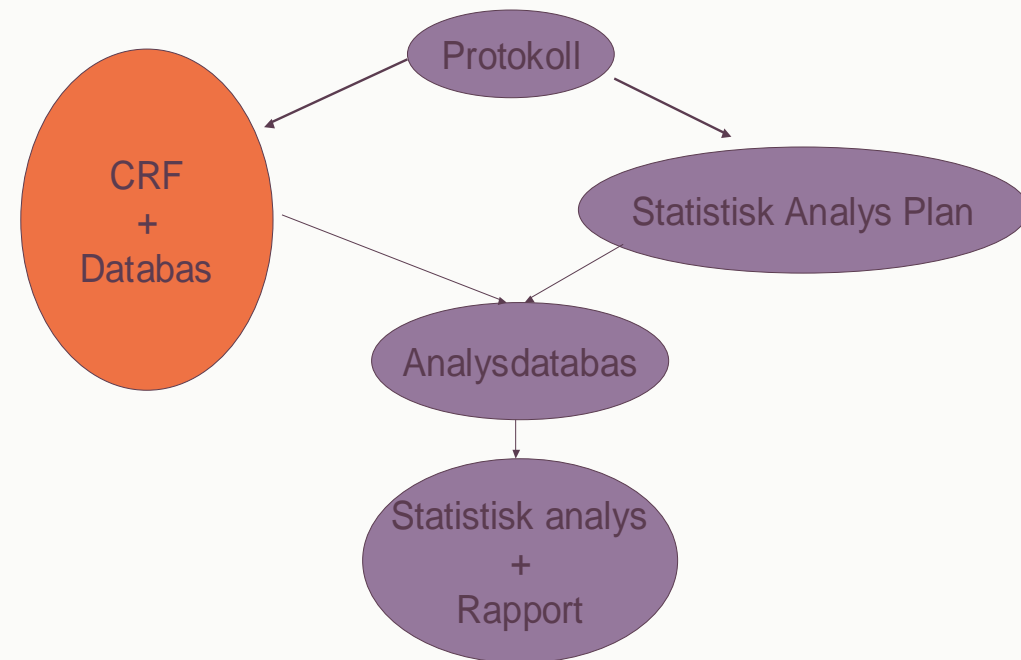
Hur säkerställs kvaliteten på insamlade data?

- Data Management Plan

- Dubbelinmatning och/eller kontrolläsning

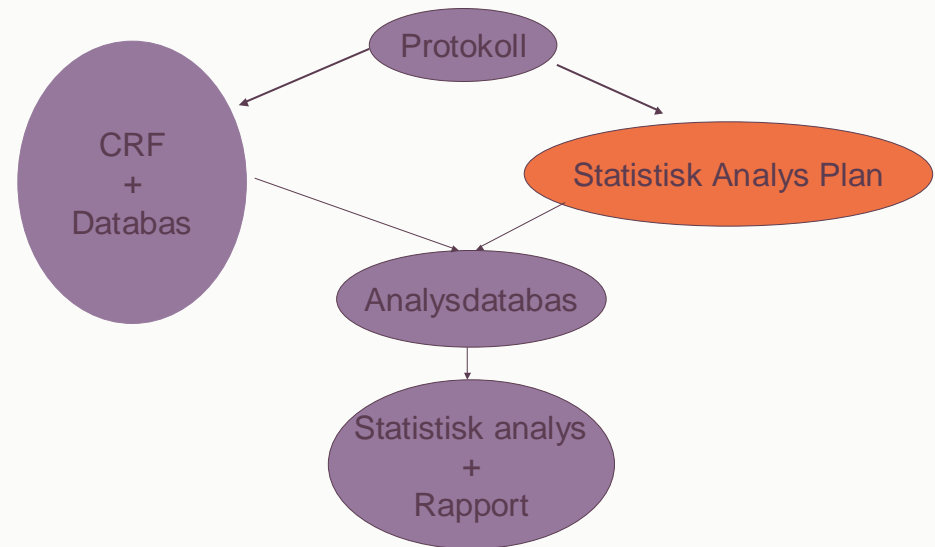
- Logiska kontroller

- God monitorering



Dokument för att säkerställa den statistiska kvaliteten

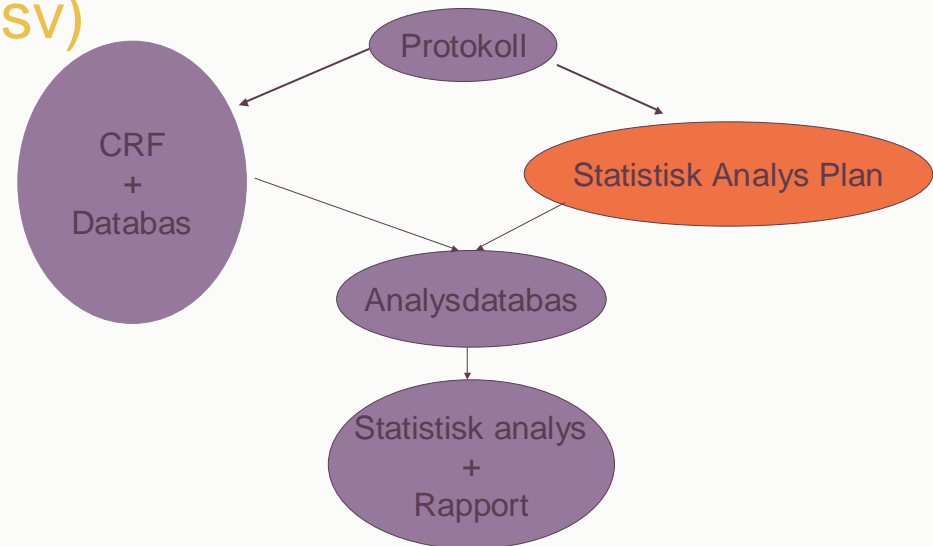
- Statistisk Analysplan (SAP)
 - Vilken hypotes vill jag testa
 - Hur kontrollerar jag typ-I felet
 - Vilka modellantagande gör jag
 - Regler för potentiell dataexklusion



Dokument för att säkerställa den statistiska kvaliteten

- Statistisk Analysplan (el. motsv)

- Övrig beskrivande statistik
- Definiera härledda variabler



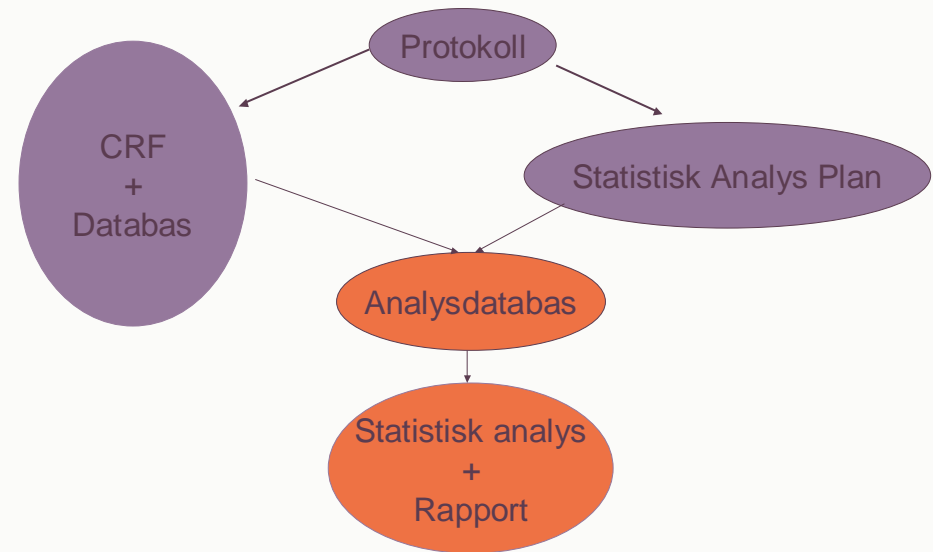
Dokument för att säkerställa den statistiska kvaliteten

- Valideringsplan

- Verifikationsmetoder

- Verifikation av analysdatabas

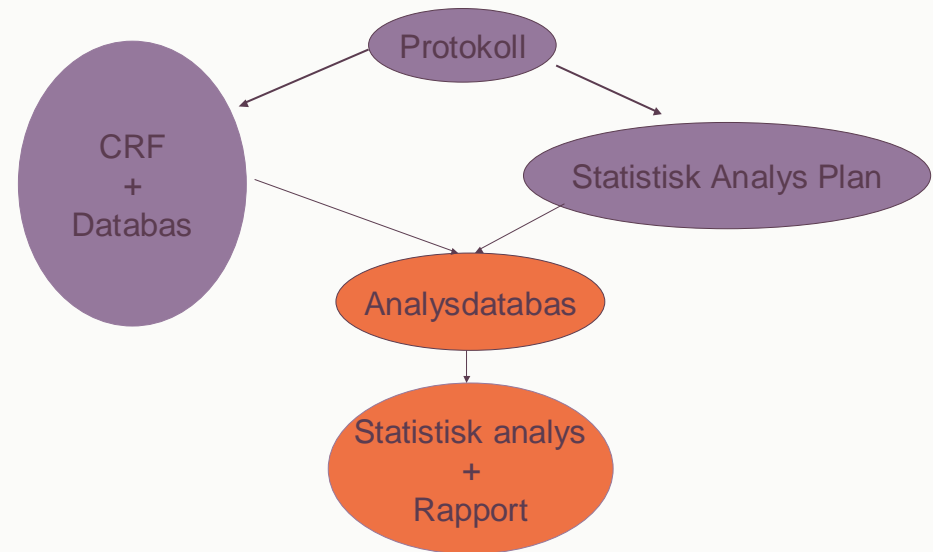
- Verifikation av statistisk analys




Dokument för att säkerställa den statistiska kvaliteten

■ Valideringsrapport


- Vem gjorde valideringen?
- När? Hur?
- Vad blev utfallet ?



Är kvaliteten tillräcklig?



Vad är
tillräckligt
bra?



Vad blir
konsekvensen
av fel?

Produktion

Sweden Operations tillverkar



– den aktiva substansen till flera av AstraZenecas största produkter.



– pulverinhalatorn Turbuhaler för t ex Symbicort, Pulmicort och Oxis.



– läkemedel i form av tabletter och kapslar. De största produkterna är Nexium, Losec och Atacand.



– pumpsprayer (t ex Rhinocort Aqua), perorala lösningar samt lösningar för injektion, t ex lokalbedövningsmedel och Nexium i.v.

Kvalitet i läkemedelstillverkning

- **Kvaliteten hos ett läkemedel handlar om**
 - **Säkerhet** (patienten ska inte skadas)
 - **Avsedd effekt** under hela hållbarhetstiden
 - **Accepterbarhet**, t.ex. utseende, öppningsbarhet etc.
- **R&D har identifierat de kritiska egenskaper som läkemedlet och tillverkningsprocessen behöver ha för att uppfylla detta.**
 - Exempel på egenskaper: halt, frisättningsprofil, öppningsbarhet
 - Definieras genom specifikationer och andra krav på tillverkningen
 - Kontrolleras genom analyser eller andra kontroller
 - Styrning av tillverkningsparametrar och IPC

Tillverkning av läkemedel styrs av GMP

- GMP = Good Manufacturing Practice
- Regelverk, t.ex. CFR i USA, EU GMP Eudralex:
Mycket översiktliga regler, dessutom finns tolkningar i form av inspektionsanmärkningar, internationella guidelines etc.
- Varje företag måste bygga ett eget kvalitetssystem i form av korrekt utbildning, tydliga instruktioner, kontroller av råvaror, lokaler och utrustning, processer och färdig produkt osv.
- Syftet är att:
 - förhindra förorening och sammanblandning och säkerställa spårbarhet.
 - säkerställa rätt och jämn kvalitet.

Exempel, validering

Eudralex: "The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality"

I praktiken: Validering innehåller ett stort antal aktiviteter och kontroller av ingående material, utrustning, processinställningar, handhavande m.m.

Vi sätter själva ribban och bestämmer villkoren för att ovanstående är bevisat. Protokoll upprättas i förväg för vad som ska kontrolleras och vilka acceptanskrav som gäller.

Fallgropar och framtidens GMP

- Dokumentera för lite
- Dokumentera för mycket
- Testa fel saker

I framtiden:

- Risk Based GMP, fokus endast på det som äventyrar produktkvalitén
- Quality by Design, mer kunskap om produkt och process innan tillverkningsfasen
- PAT och RTR, mer information samlas och används under tillverkningen

Statistikerns roll

- Valideringar: sätta meningsfulla acceptanskrav, lägga upp försök och utvärdera resultat
- Metodöverföringar: ekvivalensstudier
- Avvikelser: system för att detektera samt utreda orsaker
- Processer i rutinproduktion: utvärdera utfall (observationella data), förstå och minska variationskällor (ibland genom planerade försök)
- Planerade förändringar, utvärdera påverkan
- Stabilitetsstudier
- m.m.

GMP ställer krav på spårbarhet

- Statistiker arbetar efter ett definierat arbetssätt beskrivet i en rutin (styrande dokument).
- En klassning av uppdraget görs och olika hårda krav på dokumentationen ställs.
- Högsta nivån:
 - SAS måste användas för samtliga analyser (för spårbarheten).
 - Koden granskas av annan statistiker.
 - Log- och Outputfiler samt indata skrivs ut och Logfilen signeras av både programmerare och granskare.
 - Rapporter har både en teknisk och en GMP-godkännare.
 - Allt arkiveras.

Frågor?