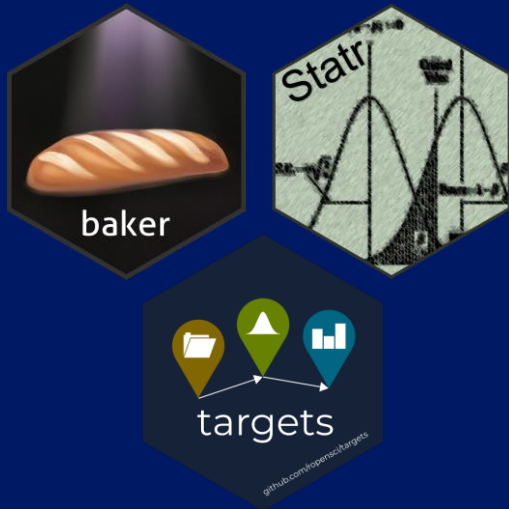




System design considerations for automating HTA statistical analysis

Christian Haargaard Olsen & Nicolai Skov Johnsen

November 8, 2023

Phuse EU Connect 2023, Birmingham

Presentation no. AD12

Disclaimer

Views and opinions expressed are those of the speaker and not necessarily Novo Nordisk.

- 01 Takeaways
- 02 HTA and AMNOG
- 03 System requirements
- 04 Decisions
- 05 Solution overview
- 06 Example
- 07 Reflections

What will I learn today?





Modularity = flexibility + extensibility

Infrastructure > UI

Abstraction: Scripting -> Programming

But first ..

.. a bit of background



Regulatory

Is it safe?

Can we use the treatment?

Does it work?

Health Technology Assessment (HTA)

Is it good value?

... for whom?

Should we use the treatment?

*Is it better than what
we currently have?*

Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz .. or just AMNOG

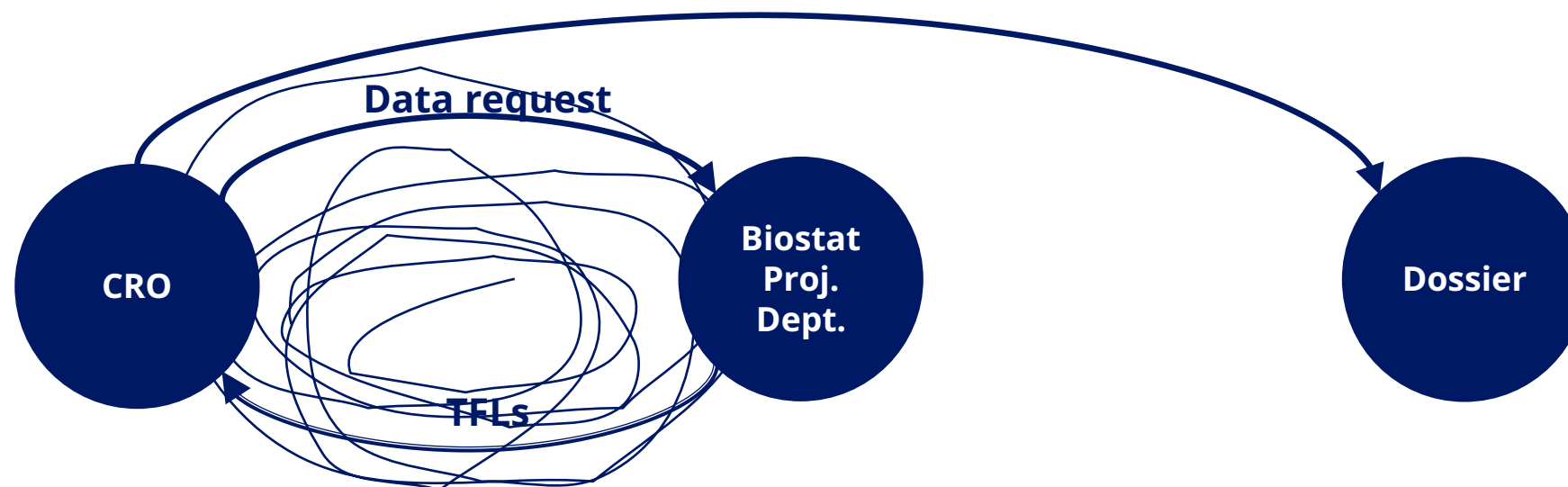


Pharmaceuticals Market
Reorganisation Act

Benefit assessment of drugs to the
German market

How do you
handle AMNOG?

BEFORE



BEFORE



Programming
from scratch

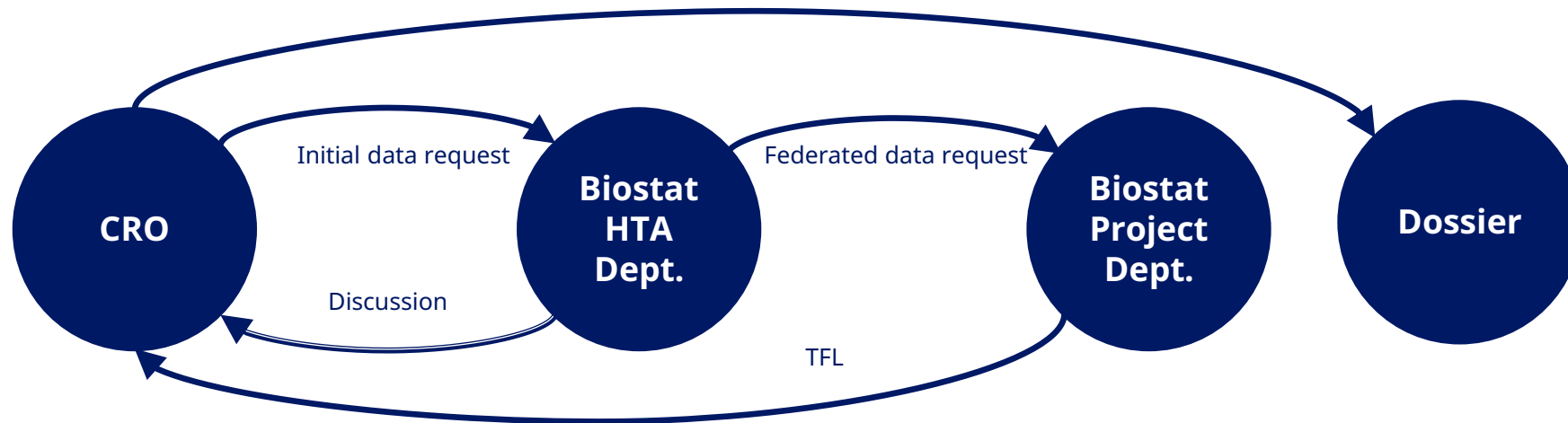
Nested SAS
macros

Waiting for
reruns

Add new analysis

Adjust analysis

NOW





Aligned mindset



Continuous connection to German affiliate



Incentive to produce reusable tools

Dissecting the AMNOG task



Dissecting the AMNOG task

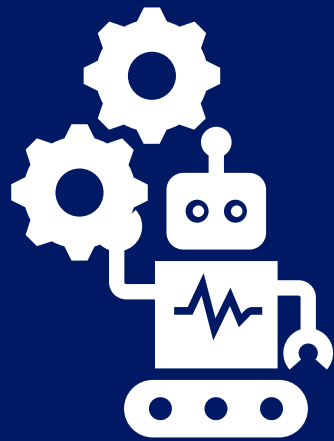


This calls for improvement, but..

Lets improve the tools!

Challenges

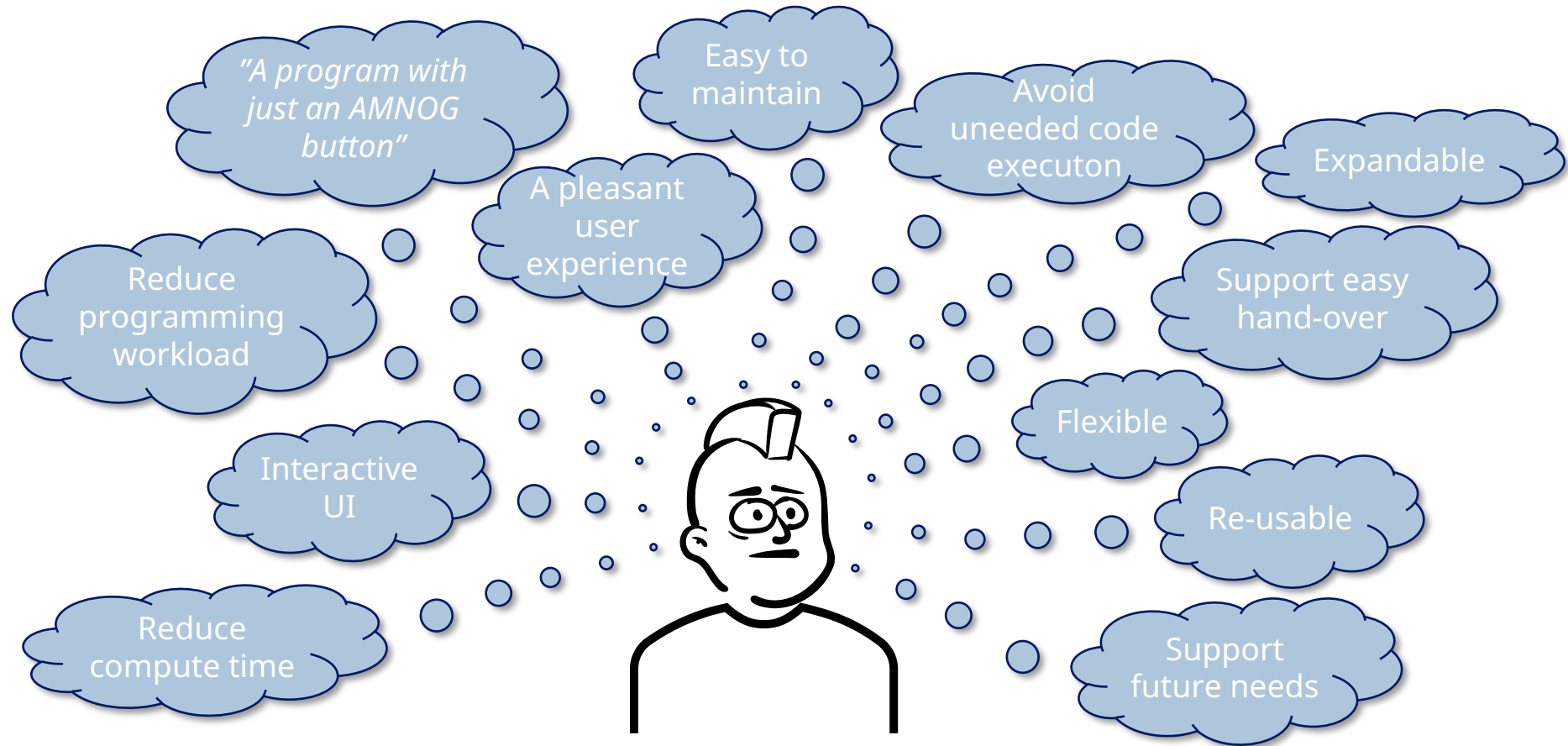
- Large development investment upfront
- Delayed pay-off
- Outside of typical statistical programming expertise
- My calendar is already full!



Data Science Automation Group

Now what?

Brainstorming your system requirements



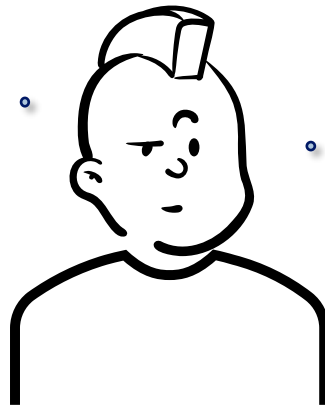
Organizing system requirements

Technology

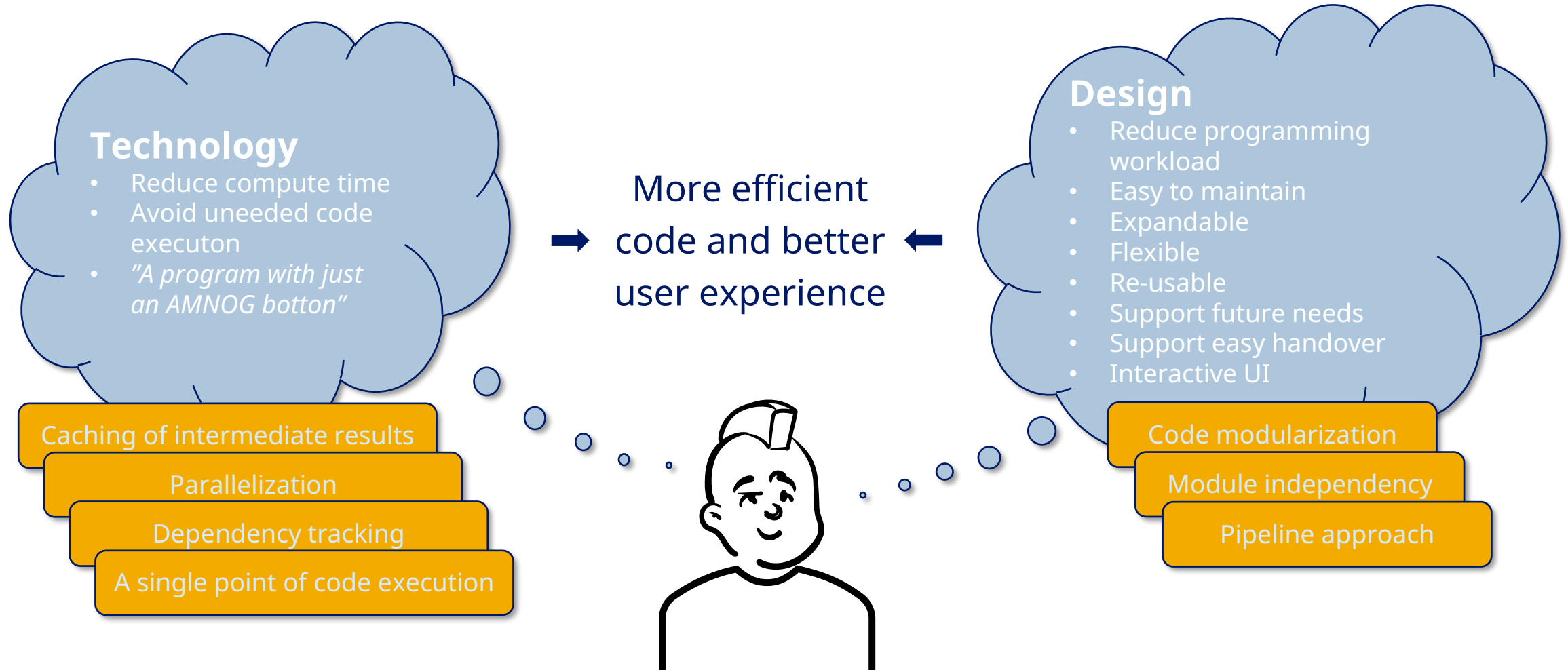
- Reduce compute time
- Avoid unneeded code execution
- *"A program with just an AMNOG button"*

Design

- Reduce programming workload
- Easy to maintain
- Expandable
- Flexible
- Re-usable
- Support future needs
- Support easy handover
- Interactive UI



How can these things be achieved?



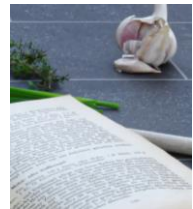
Attack plan

1**Infrastructure****Functionality****2****User interface****Input/output modules**

Techy details

R	Trusted in Pharma Modularity
Targets	Parallelization Dependency tracking Caching
Modules	Package for stats Package for orchestration Independent validation
data.tables	Speed
Clean interfaces	Allows new modules

Putting it together



Analysis
specification



Input data



Analysis
methods



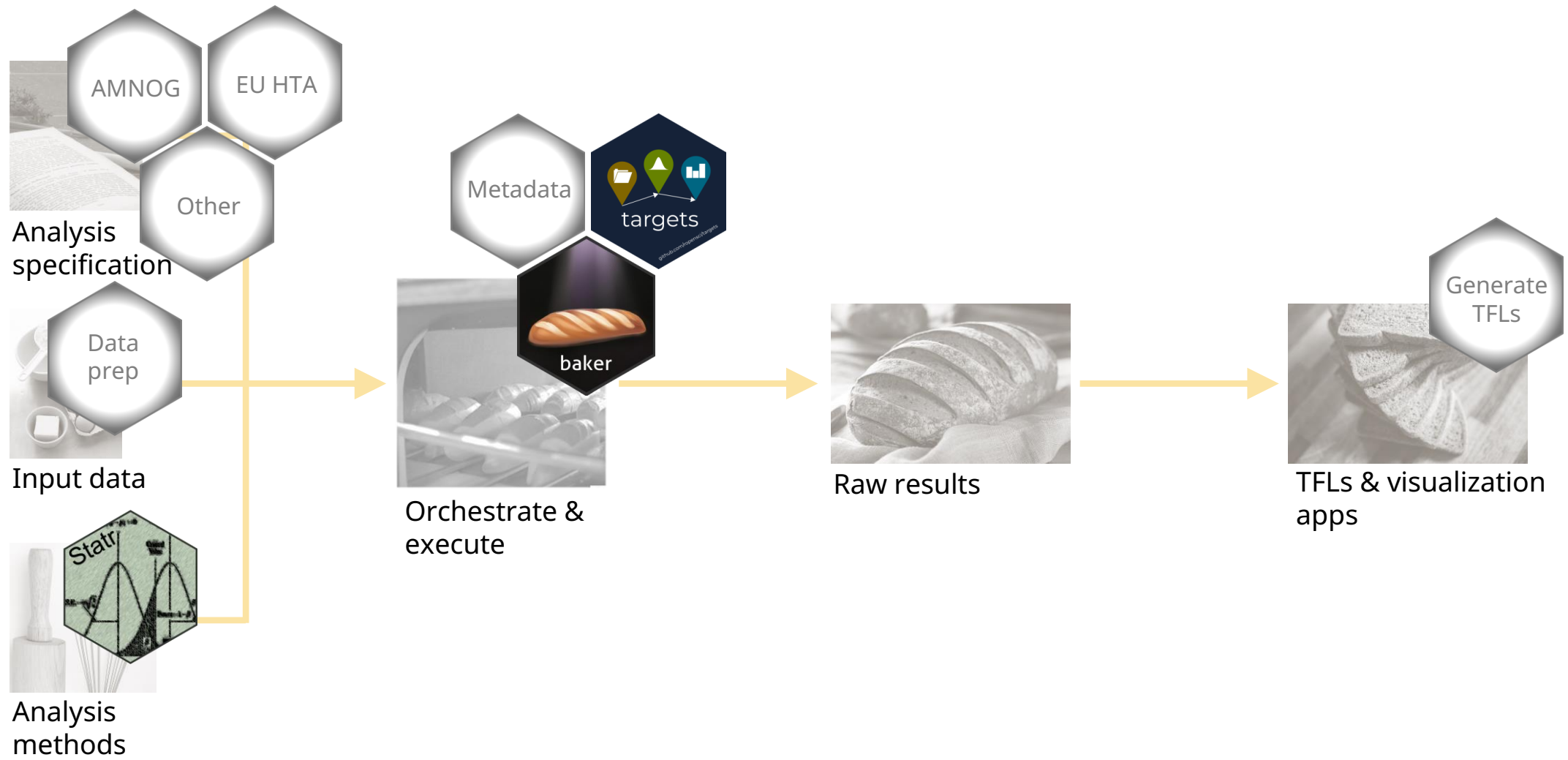
Orchestrate &
execute



Raw results



TFLs, visualization
apps, etc.



Example

AEs by PT

```

1 data.table::data.table(
2   (project = "nn1234"),
3   (trial = "nn1234-0001"),
4   (instance = "current"),
5   (pop_var = "SAFFL"),
6   (pop_val = "Y"),
7   (treatment_var = "TRTA"),
8   (treatment_refval = "Xanomeline High Dose"),
9   (period_var = "SAFFL"),
10  (period_val = "Y"),
11  (endpoint_filter = "!is.na(AEDECOD) == TRUE"),
12  (endpoint_group = list(list((AEDECOD = c())))),
13  (subgroups = list(c("SEX"))),
14  (endpoint_label = "Example 1: Severe adverse events safety analysis set"),
15  (adam_fun_nm = "mk_adae"),
16  (base_stats_set = list(c("N_sub", "N_subev", "P_subev"))),
17  (analysis_stats_set = list(c("OR", "RR", "RD", "Pval"))),
18  (criterion_endpoint = "criterion_socptupd"),
19  (criterion_subgroup_description = ""),
20  (criterion_subgroup_analysis = ""),
21 );
22 |

```

R Data: output_data

File	endpoint_id	endpoint_label	treatment_var	treatment_val	subgroup_var	subgroup_val	stat_var	stat_val
1	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_pe	2.968750000
2	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_upper	16.347246060
3	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_lower	0.539141365
4	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	OR_pe	8.750000000
5	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	OR_upper	72.698937486
6	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	OR_lower	1.053144690
7	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RR_pe	2.702702703
8	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RR_upper	13.091457831
9	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RR_lower	0.557967034
10	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RR_pe	6.904761905
11	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RR_upper	51.041069134
12	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RR_lower	0.934066190
13	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RD_pe	8.513513514
14	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RD_upper	21.434785889
15	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	RD_lower	-4.407758862
16	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RD_pe	20.361247947
17	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RD_upper	34.853384595
18	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	RD_lower	5.856111300

R Data: headache_table

File	treatment_val	subgroup_var	subgroup_val	endpoint_group_instance	Pval_barnard	N_sub	N_subev	P_subev	OR	RR
1	Xanomeline High Dose	total	NA	HEADACHE	0.6382693	79	6	7.594937	0.73 (0.23:2.28)	0.75 (0.26:2.12)
2	Placebo	total	NA	HEADACHE	NA	69	7	10.144928	NA (NA: NA)	NA (NA: NA)
3	Xanomeline High Dose	SEX	F	HEADACHE	0.9810696	37	4	10.810811	1.09 (0.25:4.72)	1.08 (0.29:4.01)
4	Placebo	SEX	F	HEADACHE	NA	40	4	10.000000	NA (NA: NA)	NA (NA: NA)
5	Xanomeline High Dose	SEX	M	HEADACHE	0.4639994	42	2	4.761905	0.43 (0.07:2.77)	0.46 (0.08:2.58)
6	Placebo	SEX	M	HEADACHE	NA	29	3	10.344828	NA (NA: NA)	NA (NA: NA)



We also want age group?
.. And only if pvalues $< 5\%$
.. Or if there is more than 10 events

```

1 data.table::data.table(
2   (project = "nn1234"),
3   (trial = "nn1234-0001"),
4   (instance = "current"),
5   (pop_var = "SAFFL"),
6   (pop_val = "Y"),
7   (treatment_var = "TRTA"),
8   (treatment_refval = "Xanomeline High Dose"),
9   (period_var = "SAFFL"),
10  (period_val = "Y"),
11  (endpoint_filter = "!is.na(AEDECOD) == TRUE"),
12  (endpoint_group = list(list((AEDECOD = c())))),
13  (subgroups = list(c("SEX", "AGEGR1"))),
14  (endpoint_label = "Example 1: Severe adverse events safety analysis set "),
15  (adam_fun_nm = "mk_adae"),
16  (base_stats_set = list(c("N_sub", "N_subev", "P_subev"))),
17  (analysis_stats_set = list(c("OR", "RR", "RD", "Pval"))),
18  (criterion_endpoint = "criterion_socptupd"),
19  (criterion_subgroup_description = "criterion_pvals"),
20  (criterion_subgroup_analysis = ""),
21 );

```

Data: output_data

File

	endpoint_id	endpoint_label	treatment_var	treatment_val	subgroup_var	subgroup_val	stat_var	stat_val
1	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_pe	2.968750000
2	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_upper	16.347246060
3	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	F	OR_lower	0.539141365
4	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	OR_pe	8.750000000
5	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA	Xanomeline High Dose - Placebo	SEX	M	OR_upper	72.698937486

Data: headache_table

File

9	00001-00013	Example 1: Severe adverse events safety analysis >	TRTA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
---	-------------	--	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

```

> tar_make()
Loading required package: targets
Loading required package: statr
> start target endpoint_base
o built target endpoint_base [0.02 seconds]
> start target adam_raw
o built target adam_raw [3.89 seconds]
> start target endpoint_def_check
o built target endpoint_def_check [0.08 seconds]
> start target adam_preproc
o built target adam_preproc [0.08 seconds]
> start target endpoint_expanded
o built target endpoint_expanded [0.34 seconds]
> start target endpoint_metadata_criteria_ep
o built target endpoint_metadata_criteria_ep [0 seconds]
> start target endpoint_evalcriteria_ep
o built target endpoint_evalcriteria_ep [8.78 seconds]
> start target endpoint_filtered
o built target endpoint_filtered [0 seconds]
v skip branch endpoint_descriptive_totals_c9ebbd5a
v skip branch endpoint_descriptive_totals_23766d4c
v skip branch endpoint_descriptive_totals_22ce4f70
v skip branch endpoint_descriptive_totals_58500989
v skip branch endpoint_descriptive_totals_b3b8d67e
v skip branch endpoint_descriptive_totals_862b37f8
v skip branch endpoint_descriptive_totals_61e5ec49
v skip branch endpoint_descriptive_totals_6201a202
v skip branch endpoint_descriptive_totals_cd903bae
v skip branch endpoint_descriptive_totals_6d8ab654
v skip branch endpoint_descriptive_totals_cb008564
v skip pattern endpoint_descriptive_totals
> start target endpoints_inference_totals
/
Endpoint id: 00001-00013

```

--- Calculating statistics for the following subgroup: total

OR
RR
RD
Pval

----- Calculating Barnards test - this may take a minute

What did we learn?



Abstraction

It's all the same problem!

Modularization

Flexibility and stepwise progress

Infrastructure first

Bells and whistles later