

Дополнение к руководству ICH E9

Estimands and Sensitivity Analysis in
Clinical Trials

Формальная процедура ICH

- Step 1 Consensus building - Technical Document
- Step 2a. ICH Parties consensus on Technical Document
- Step 2b. Draft Guideline adoption by Regulators
- Step 3 Regulatory consultation and Discussion
- Step 4 Adoption of an ICH Harmonised Guideline
- Step 5 Implementation

<http://www.ich.org/products/process-of-harmonisation/formalproc.html>

Дедлайны открытых консультаций

- ANVISA, Brazil - Deadline for comments by 5 February 2018
- CFDA, China - Deadline for comments by 28 February 2018
- EC, Europe - Deadline for comments by 28 February 2018
- **FDA, US - Deadline for comments by 30 April 2018**
- Health Canada, Canada - Deadline for comments by 3 January 2018
- MFDS, Republic of Korea - Deadline for comments by 31 March 2018
- MHLW/PMDA, Japan - Deadline for comments by 12 March 2018
- Swissmedic, Switzerland - Refers to EC, Europe consultation

Новое в дополнении к E9

- Estimand - is the *target of estimation* to address the scientific question of interest posed by the trial objective. Attributes of an estimand include the population of interest, the variable (or endpoint) of interest, the specification of how intercurrent events are reflected in the scientific question of interest, and the population-level summary for the variable.
- Sensitivity Analysis - is a series of analyses *targeting the same estimand*, with differing assumptions to explore the robustness of inferences from the main estimator to deviations from its underlying modelling assumptions and limitations in the data.

Пример исследования

- Первичная конечная точка: изменение HbA1c с начала исследования до 24 недели
- Популяция для анализа: modified ITT
- Данные после начала применения rescue medication расценивались как пропущенные
- Пропущенные данные замещались методом LOCF

Пример исследования

Комментарий FDA:

«While FDA has implicitly endorsed LOCF imputation for diabetes trials in the past, there is now more awareness in the statistical community of the limitations of this approach. In particular, the argument has been made that LOCF can be anti-conservative (i.e., it sometimes favors the alternative hypothesis more than other approaches) and the findings from the placebo-controlled studies that I reviewed bear this out. [...]

My own preferred analysis simply uses the observed values of patients who were rescued. This approach may seem counterintuitive if one believes that rescue treatment makes the subsequent outcomes less relevant to evaluation of the test agent. It has the virtue, however, of respecting the intent-to-treat principle, in the sense that the analysis is based on the randomized treatment rather than the treatment actually received (i.e., planned treatment plus rescue).»

Пример исследования

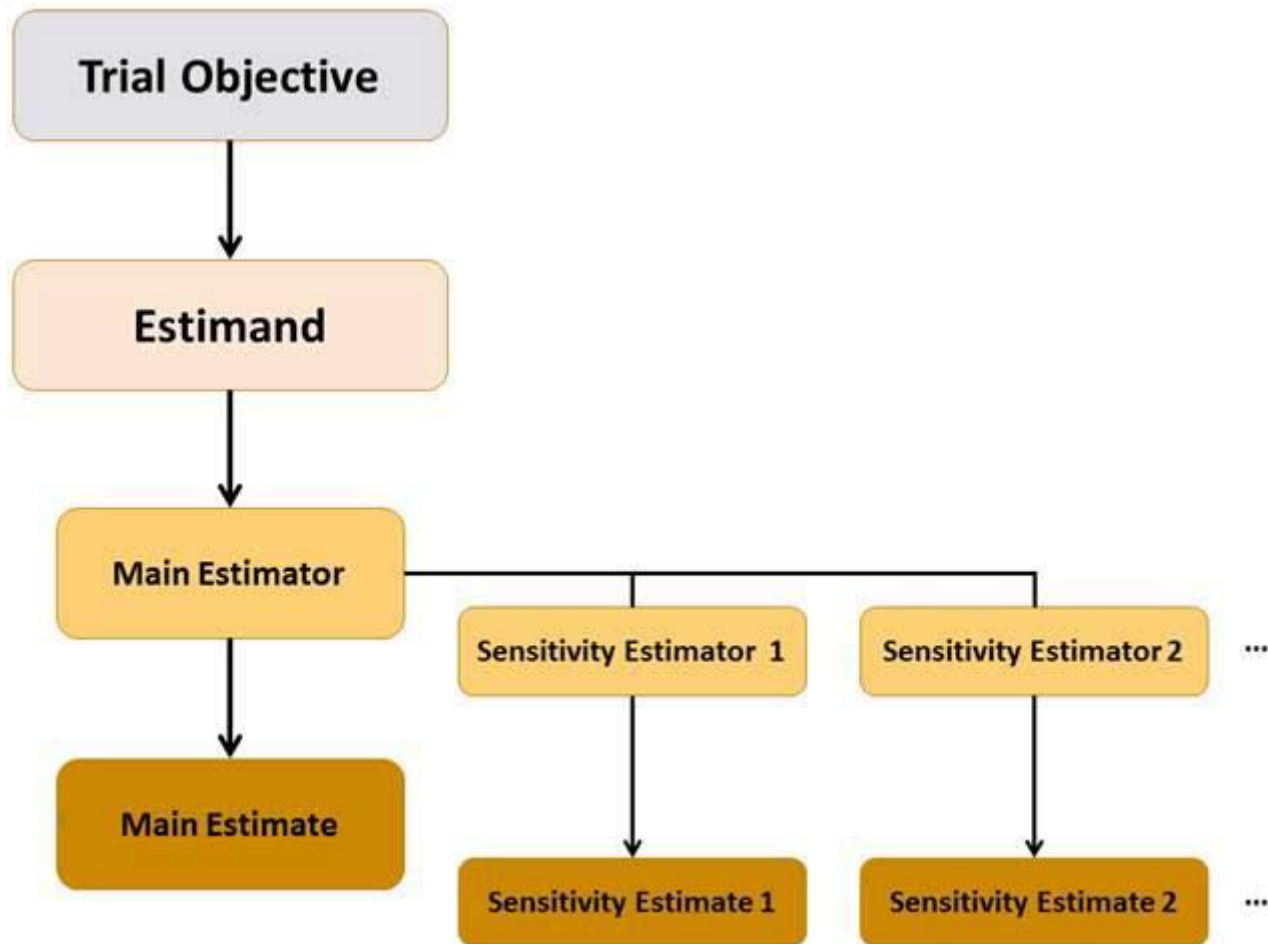
Спонсор

- Удалить данные после начала прием rescue medication
- Вопрос исследования
- Установление эффекта исходно назначенной терапии, т.е. препарата в «чистом виде»

Регулятор

- Включить в анализ все данные независимо от факта применения rescue medication
- Вопрос исследования
- Сравнить лечебную тактику «препарат + rescue medication» с тактикой «контроль + rescue medication»

Последовательность планирования



Атрибуты оцениваемого параметра (Estimand)

- A. the **population**, that is, the patients targeted by the scientific question;
- B. the **variable** (or endpoint), to be obtained for each patient, that is required to address the scientific question;
- C. the specification of how to account for **intercurrent events** to reflect the scientific question of interest.
- D. the **population-level summary** for the variable which provides, as required, a basis for a comparison between treatment conditions

Вышеуказанные атрибуты описывают оцениваемый параметр (Estimand), определяя интересующий исследователя эффект терапии

Стратегии

Treatment policy strategy

- По сути, это стратегия в рамках ИТТ принципа. Мы определяем некое интеркуррентное событие, но указываем, что оценка интересующей нас переменной будет выполнена независимо от того, произойдет ли такое событие.

Composite strategy

- При такой стратегии, возникновение интеркуррентного события заложено в саму целевую переменную. Т.е. интеркуррентное событие интегрировано с одним или более клиническим исходом в рамках целевой переменной.

Hypothetical strategy

- При такой стратегии предполагается сценарий, при котором интеркуррентное событие не произойдет.

Principal stratum strategy

- Эта стратегия направлена на параметр А. Его задают так, чтобы выбрать из популяции исследования такую страту пациентов, которая определяется основной стратификацией (principal stratification).
- Для случая с двумя группами можно выделить 4 основные страты относительно заданного интеркуррентного события:
 - Пациенты, у которых бы не возникло интеркуррентного события ни при одной из терапий;
 - Пациенты, у которых бы возникло событие, будь они в группе А, но не в группе В;
 - Пациенты, у которых бы возникло событие, будь они в группе В, но не в группе А;
 - Пациенты, к которым бы возникло событие на фоне любого из лечений (А или В)

While on treatment strategy

- При данной стратегии имеет значимость ответ на терапию до момента возникновения интеркуррентного события

Пример

- Исследуется Препарат X для терапии некоторого хронического нежизнеугрожающего заболевания. Ответ на лечение мониторится ежемесячно с использованием непрерывной переменной Z. Полный эффект препарата ожидается через 4-6 мес. после начала лечения.
- Основной научный вопрос – сравнить Препарат X с плацебо во временной точке 6 месяцев.
- Использование плацебо допустимо, если у пациентов имеется возможность прекратить терапию и перейти на резервную терапию в случае недостаточной эффективности.
- Переход на rescue является интеркуррентным событием. Однако после этого события сбор данных продолжается без изменений в плане визитов.

Пример (без интеркуррентных событий)

- A. Population: определена критериями включения/невключения;
- B. Variable: изменения переменной Z от старта терапии до 6 мес;
- C. Intercurrent event: не предполагаются;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

Пример (Treatment-policy strategy)

- A. Population: определена критериями включения/невключения;
- B. Variable: изменения Z от старта терапии до 6 мес;
- C. Intercurrent event: независимо от факта перевода пациента на резервную терапию;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

Estimand описывает эффект «Препарата X + rescue» относительно «Плацебо + rescue».

Пример (Composite strategy)

- A. Population: определена критериями включения/невключения;
- B. Variable: бинарная переменная, отражающая успешный ответ к 6 месяцу лечения, если изменение переменной Z к 6 месяцу превысит заданный порог, а также не произойдет перехода на rescue medication;
- C. Intercurrent event: включен в определение переменной выше;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

Пример (Hypothetical strategy)

- A. Population: определена критериями включения/невключения;
- B. Variable: изменения Z от старта терапии до 6 мес;
- C. Intercurrent event: rescue medication показана, но не доступна пациенту до 6 мес исследования;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

Пример (Principal stratum strategy)

- A. Population: подмножество пациентов из целевой популяции, которым не потребовалось бы rescue medication в течение 6 мес. Независимо от того, в какую группу они попадут;
- B. Variable: изменения Z от старта терапии до 6 мес.;
- C. Intercurrent event: включено в определение популяции;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

Пример (While on treatment strategy)

- A. Population: определена критериями включения/невключения;
- B. Variable: среднее значение переменной, измеренной только на фоне приема рандомизированной терапии;
- C. Intercurrent event: включено в определение переменной;
- D. Population-level summary: разность средних между группами.

ССЫЛКИ

1. Final Concept Paper E9(R1): Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials dated 22 October 2014 Endorsed by the ICH Steering Committee on 23 October 2014
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials (E9). Current Step 4 version dated 5 February 1998
3. ICH E9(R1) Technical Document. Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials. Step 2 draft guideline
4. Mouna Akacha, Frank Bretz, David Ohlssen, Gerd Rosenkranz & Heinz Schmidli (2017) Estimands and Their Role in Clinical Trials, *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 9:3, 268-271, DOI: 10.1080/19466315.2017.1302358
5. Craig Mallinckrodt, Geert Molenberghs, Suchitrita Rathmann (2016) Choosing estimands in clinical trials with missing data. *Pharmaceut. Statist.* 2017. Volume 16, Issue 1 Estimands
6. Devan V Mehrotra, Robert J Hemmings, Estelle Russek-Cohen, on behalf of the ICH E9/R1 Expert Working Group (2016) Seeking harmony: estimands and sensitivity analyses for confirmatory clinical trials. *Clin Trials*. 2016 Aug;13(4):456-8. doi: 10.1177/1740774516633115. Epub 2016 Feb 17.
7. Mallinckrodt CH, Lin Q, Lipkovich I, Molenberghs G. (2012) A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials. *Pharm Stat.* 2012 Nov-Dec;11(6):456-61. doi: 10.1002/pst.1536.
8. Alan Phillips, Juan Abellan-Andres, Andersen Soren et al. (2017) Estimands: discussion points from the PSI estimands and sensitivity expert group. *Pharm Stat.* 2017 Jan;16(1):6-11. doi: 10.1002/pst.1745.
9. Akacha M, Bretz F, Ruberg S. (2017) Estimands in clinical trials - broadening the perspective. *Stat Med.* 2017 Jan 15;36(1):5-19. doi: 10.1002/sim.7033.