



# Руководство ICH E9(R1): эстиманды, эстимейторы и эстимейты

- Маргарита Драницына
- Специалист по биостатистике, ООО «Центр научного консультирования»

**ЦЕНТР  
НАУЧНОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ**

## Дополнение ICH E9(R1) (2017)

- Концепция оцениваемой величины для интересующего эффекта вмешательства
  - Принцип ITT
- Интеркуррентные явления и недостающие данные
- Концепция анализируемых популяций
  - Полная анализируемая популяция
  - Популяция по протоколу



# Определения

## Эстиманд, эстимейтор и эстимейт

### ▪ Оцениваемая величина

- Точное описание эффекта вмешательства, отражающее клинический вопрос, поставленный целью исследования
- Обобщение на популяционном уровне, какими были бы исходы у одних и тех же пациентов при различных сравниваемых условиях вмешательства
- Необходимо определить заранее
  - › Испытуемое (и альтернативное) вмешательство
  - › Целевая популяция пациентов
  - › Переменная (конечная точка)
  - › Интеркуррентные явления
  - › Популяционное резюме

### ▪ Оценочная функция

- Аналитический метод для получения оценки для оцениваемой величины по данным клинического исследования

### ▪ Оценка

- Численное значение, рассчитанное посредством оценочной функции



# Согласование планирования, дизайна, проведения, анализа и интерпретации исследования



# Атрибуты оцениваемой величины

## Описание вмешательств(а)

- Испытуемое вмешательство
- Альтернативное вмешательство, с которым будет выполнено сравнение (при необходимости)
  - Отдельные вмешательства
  - Комбинации вмешательств
  - Последовательные вмешательства
    - › Доза
    - › Способ применения
    - › ...



# Атрибуты оцениваемой величины



## Описание популяции

- Популяция пациентов, на которую направлен клинический вопрос
  - Все рандомизированные пациенты в РКИ
  - Субъекты, получившие по крайней мере 1 дозу испытываемого вмешательства, при оценивании переносимости
  - Пациенты только с тяжелым течением заболевания
  - Только субъекты «на терапии»
  - ...



# Атрибуты оцениваемой величины

Описание переменной (конечной точки) & популяционное резюме

- Переменная (или конечная точка)
  - Необходима для решения клинического вопроса
  - Может включать интеркуррентное явление
    - › Инструмент для измерения (например, опросник PSQI)
    - › Временной график получения измерений
    - › Тип переменной
  
- Популяционное резюме
  - Основой для последующего сравнения
    - › Разность по сравнению с исходным уровнем
    - › Доля ответчиков
    - › Отношение шансов



# Атрибуты оцениваемой величины

## Интеркуррентные явления

- Явления, происходящие после начала вмешательства, которые влияют на интерпретацию или наличие измерений, связанных с клиническим вопросом интереса
- Необходимо учитывать при описании клинического вопроса для точного определения эффекта вмешательства
  - Прекращение рандомизированного вмешательства
  - Использование дополнительного вмешательства
  - Переключение с рандомизированного вмешательства
  - Терминальные явления (например, ампутация конечности в оценивании диабетической стопы, если не является частью переменной)
- Исключение из исследования само по себе не является интеркуррентным явлением





# Стратегии учета интеркуррентных явлений

- Стратегия тактики вмешательства (1/5)
  - Значение переменной интереса используется независимо от возникновения интеркуррентного явления
  - Не может быть использована в случае терминальных интеркуррентных явлений в общем случае
    - › Значения переменной используются независимо от дополнительной терапии
- Гипотетические стратегии (2/5)
  - Используется такое значение переменной интереса, которое случилось бы в определенном гипотетическом сценарии
    - › Гипотетическое значение для субъекта, продолжившего вмешательство несмотря на НЯ
- Стратегия составной переменной (3/5)
  - Интеркуррентное явление считается само по себе информативным в отношении исхода и включается в определение переменной
  - Влияет на определение переменной
  - Терминальные явления – наиболее показательный пример
    - › PFS = отсутствие роста опухоли  $\cap$  выживаемость



# Стратегии учета интеркуррентных явлений

- Стратегия «во время вмешательства» (4/5)
  - Представляет интерес ответ на вмешательство до возникновения интеркуррентного явления
  - Влияет на определение переменной
    - › При повторных измерениях – значения вплоть до интеркуррентного явления
- Стратегия главной страты (5/5)
  - Целевая популяция рассматривается в качестве «главной страты», в которой потенциально происходит (или не происходит) интеркуррентное явление
    - › Эффект вмешательства на тяжесть инфекций в главной страте пациентов, которые инфицировались бы после вакцинации



# Пример построения оцениваемой величины

## Функциональный статус пациенток с РМЖ

- Слепое рандомизированное контролируемое исследование на пациентах с метастатическим раком молочной железы, положительным в отношении рецепторов к эстрогену и прогестерону и негативным в отношении рецепторов HER2, у которых наблюдается прогрессирование на терапии первой линии
  - 2 группы вмешательства (1:1)
  - Исследуемые вмешательства
    - › Стандартная терапия + испытываемое таргетное вмешательство
    - › Стандартная терапия + плацебо
  - Интересующая цель – функциональный статус пациенток
    - › Надежная, валидированная и чувствительная шкала физического функционирования



# Пример построения оцениваемой величины (1)

## Функциональный статус пациенток с РМЖ

### ▪ Исследовательский вопрос

- Превосходит ли среднее изменение счета по шкале физического функционирования от исходного уровня до 28 недели в исследуемой группе такое в контрольной группой, независимо от прогрессирования заболевания, прекращения лечения и начала последующей терапии?

### ▪ Оцениваемая величина

#### - Сравнимые вмешательства

- › Стандартная терапия + испытываемое таргетное вмешательство
- › Стандартная терапия + плацебо
  - Дозы
  - Способ применения

#### - Целевая популяция

- › Критерии включения/невключения
- › Отражает целевую популяцию одобренного ЛП



# Пример построения оцениваемой величины (1)

## Функциональный статус пациенток с РМЖ

### ▪ Оцениваемая величина

#### - Переменная (конечная точка)

- › Изменение счета по шкале физического функционирования от исходного на 28 неделе

#### - Интеркуррентные явления

- › Прогрессирование заболевания, прекращение вмешательства, начало альтернативного вмешательства
  - Измерения собирают и включают в анализ независимо от возникновения интеркуррентного явления
- › Терминальное явление
  - Часть конечной точки

#### - Популяционное резюме

- › Разность средних изменений счета по шкале физического функционирования от исходного на 28 неделе



# Пример построения оцениваемой величины (2)

## Функциональный статус пациенток с РМЖ

### ▪ Исследовательский вопрос

- Какова доля пациентов «на терапии», у которых при каждом измерении по крайней мере сохраняется функциональный статус в каждой группе вмешательства?

### ▪ Оцениваемая величина

#### - Сравнимые вмешательства

- › Стандартная терапия + испытываемое таргетное вмешательство
- › Стандартная терапия + плацебо
  - Дозы
  - Способ применения

#### - Целевая популяция

- › Все пациентки, получившие хотя бы одну дозу исследуемых вмешательств + «на терапии» + завершили исходное измерение функционального статуса



# Пример построения оцениваемой величины (2)

## Функциональный статус пациенток с РМЖ

### ▪ Оцениваемая величина

#### - Переменная (конечная точка)

- › Пациенты, у которых сохранился или улучшился функциональный статус согласно заранее определенным критериям при каждом измерении до окончания вмешательства

#### - Интеркуррентные явления

- › Прогрессирование заболевания, прекращение вмешательства, начало альтернативного вмешательства
  - Субъекты будут удалены из анализа (знаменателя при вычислении доли)
- › Терминальное явление
  - Субъекты будут удалены из анализа (знаменателя при вычислении доли)

#### - Популяционное резюме

- › Доля пациентов «на терапии», у которых сохранился или улучшился функциональный статус согласно заранее определенным критериям при каждом измерении до окончания вмешательства



# Письменный запрос FDA, 2017

## Тадалафил для терапии миодистрофии Дюшенна

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
Food and Drug Administration  
Silver Spring MD 20993

NDA 021368  
IND 116994

**WRITTEN REQUEST – AMENDMENT 3**

Eli Lilly and Company  
Attention: Carlos O. Garner, Ph.D.  
Senior Director, Global Regulatory Affairs  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285

Dear Dr. Garner:

Please refer to your New Drug Applications (NDA) submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act for Adcirca (tadalafil) tablets and Cialis (tadalafil) tablets.

[REDACTED]

[REDACTED] the pediatric Written Request (WR) for tadalafil which was originally issued on November 16, 2006 and subsequently amended on April 12, 2010 (Amendment 1) and September 17, 2015 (Amendment 2).

[REDACTED] the tadalafil WR to [REDACTED] asking for submission of appropriate studies in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD).

- The current WR includes work to be conducted in children with DMD. These studies are important to inform the use of tadalafil and should remain a part of the tadalafil WR.

[REDACTED]

[REDACTED] Reports of the studies that meet the terms of the Written Request, as amended by this letter and by previous amendment dated April 12, 2010, must be submitted to the Agency on or before August 19, 2019, in order to possibly qualify for pediatric exclusivity extension under Section 505A of the Act. The Written Request now stands as:

- Statistical information, including power of study(ies) and statistical assessments:*

A single interim analysis for futility will be conducted when approximately 50% of patients have completed the 48-week blinded treatment phase. The study must be powered to detect a between-group difference in mean change in 6MWD distance of 30 meters. Assuming a common standard deviation of 60 meters, a sample size of 102 patients for each of the three treatment groups is expected to provide approximately 90% power to detect a placebo-adjusted difference of 30 meters in change in 6MWD. This calculation is based on testing each dose level versus placebo using a two-sided t-test at the 0.025 significance level without adjustment for dropouts (all patients with baseline and post-baseline measures are to be included in the primary analyses).

With respect to the primary efficacy analysis, the protocol will describe the estimand of primary interest. If the estimand of interest is the treatment effect in all patients randomized regardless of adherence, you should include provisions to limit missing data through the study design and education of investigators and patients, and pre-specify analysis methods to account for missing data for the primary and key secondary efficacy analyses. We recommend designs that encourage continued collection of efficacy data even after study treatment discontinuation, following the recommendation from the National Research Council of the National Academies of Sciences (NAS) report on missing data in clinical trials. If you believe the treatment effect in all patients randomized regardless of adherence is not the most clinically important estimand, the protocol should specify which estimand is of most clinical importance and why. Statistical methods to quantify this estimand should be specified in the protocol.

Submit reports of the studies as a supplement to an approved NDA with the proposed labeling changes you believe are warranted based on the data derived from these studies. When submitting the reports, clearly mark your submission **“SUBMISSION OF PEDIATRIC STUDY REPORTS – PEDIATRIC EXCLUSIVITY DETERMINATION REQUESTED”**



# Оцениваемые величины в опубликованных протоколах РКИ



Characteristics of the included trials	
Question	Trials (n = 50)
Journal—no. (%)	
<i>Trials</i>	16 (32%)
<i>BMJ Open</i>	34 (68%)
Sponsor—no. (%)	
Pharmaceutical/for-profit	4 (8%)
Academic/not-for-profit	46 (92%)
Crossover trial—no. (%)	0 (0%)
Factorial trial—no. (%)	0 (0%)
Non-inferiority/equivalence trial—no. (%)	1 (2%)
Cluster trial—no. (%)	7 (14%)
Intervention type—no. (%)	
Pharmacologic	6 (12%)
Surgical	5 (10%)
Psychosocial/behavioural/educational	18 (36%)
Others	20 (40%)
Multiple types	1 (2%)
Planned sample size—median (IQR)	266 (120, 548)

## Description of the primary estimand

Question	Trials (n = 50)—no. (%)
Used term “estimand”	0 (0%)
Cited ICH E9(R1) Addendum	0 (0%)
<b>Estimand attributes</b>	
Population	
Stated	0 (0%)
Inferable	32 (64%)
Not inferable	18 (36%)
Treatment condition(s)	
Stated	0 (0%)
Inferable	40 (80%)
Not inferable	10 (20%)
Outcome	
Stated	50 (100%)
Inferable	0 (0%)
Not inferable	0 (0%)
Population-level summary measure	
Stated	0 (0%)
Inferable	33 (66%)
Not inferable	17 (34%)
Handling of intercurrent event(s)	
Stated	0 (0%)
Inferable	20 (40%)
Not inferable	30 (60%)
<b>Overall estimand</b>	
Stated	0 (0%)
Inferable	13 (26%)
Not inferable	37 (74%)

# ICH E9(R1) в ЕАЭС

Estimand, estimator, estimate

- Estimand

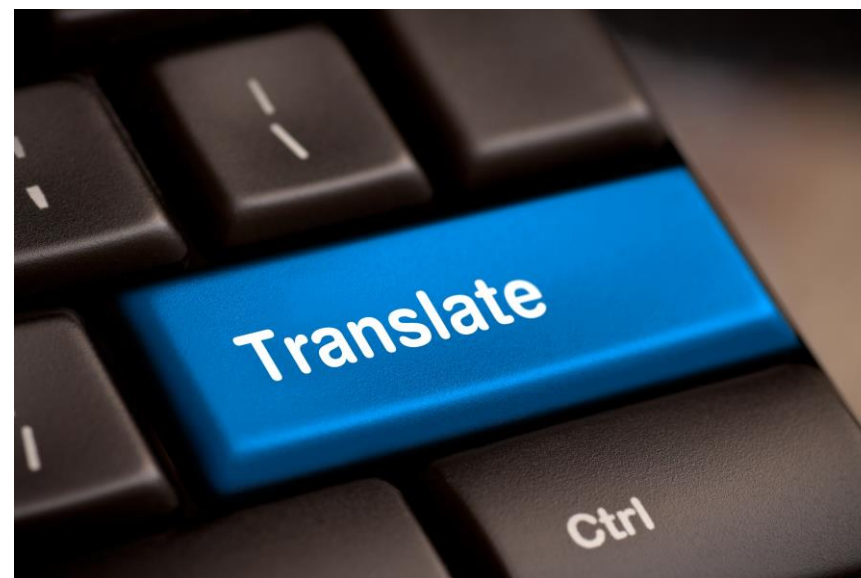
- Оцениваемая величина
- Оцениваемый показатель
- Эстиманд ... ?

- Estimator

- Оценочная функция
- Оценочный метод
- Способ оценивания
- Оценщик ... ?

- Estimate

- Оценка





Спасибо за внимание!  
Вопросы? Комментарии?