

Fånga **FDA:s** och **EMA:s** olika regelverk med **parallella estimander**

Det nya begreppet ESTIMAND börjar till slut rota sig i dagens läkemedelsutveckling. Vid första anblicken är det en utmaning att förstå, men det visar sig vara ett riktigt kraftfullt verktyg. Syftet med estimanden är att ännu tydligare skatta läkemedlets effekt i praktiken.

Klinikerna har inte greppat detta med estimander ännu. Det uttalandet hörde jag från en talare på senaste PSI-konferensen. Provocerande? Ja absolut, men jag skulle nog uttrycka mig bredare – i skaran av oss som inte känner oss som mästare på estimander finns både kliniker, regulatoriska experter och statistiker! Saken är bara den att den kliniska studiestatistikern ofta (inte alltid) blir lämnad ensam kvar i estimandträsket för att bena ut det sista, medan övriga ser studieprotokollet som färdigt. Så, vi statistiker har liksom tvingats hoppa på tåget, mer eller mindre frivilligt.

Och, väl på tåget inser jag att estimanderna inte alls är ett träsk. NRC-rapporten från 2010¹ understryker att syftet med estimanderna är att få den kliniska studiens population, resultat och analyser att rimma bättre med dess syften (objectives). De specificerar alltså den övergripande strategin; vi är på fjällets topp, inte längst nere i träsket. Och här står jag i gummistövlar med mitt förstöringsglas och har inte med mig kikaren. Lyft blicken – nu åker vi!

Inför godkännande av vårt presumptiva läkemedel, vår IMP (Investigational Medicinal Product), ska vi köra en studie med patienter både i USA och Europa. Det är fråga om en underhållsbehandling som patienten tar kontinuerligt, och både FDA och EMA kräver att vi visar att vår substans har tillräcklig effekt under 6 månader. Smolket i bägaren är att den givna komparatorn, gängse behandling på marknaden (Standard of Care), är godkänd med olika doser i de två geografiska regionerna. I USA gäller doseringen 50 mg per dag. I EMA tillåts en dosering på 50–100 mg per dag. Om vi ska tillåta dosmodifiering under pågående studie (och då i båda behandlingsgrupperna, så att studien fortfarande blir blindad), kommer FDA inte att tycka att underhållsbehandlingen har effekt för den patient som går upp från 50 till 100 mg i dos på grund av förvärrade symtom. Däremot måste vi för EMA:s räkning tillåta att dosen höjs utan att behandlingseffekten räknas som otillräcklig. Måste vi köra två helt separata studier, och därmed rekrytera typ dubbelt så många patienter?



Ny rekommendation att inte använda ITT och PP

Med estimandstrategin lämnar vi den gamla hemtama Intention-To-Treat (ITT)- och Per Protocol (PP)-principen bakom oss. ITT-principen innebär att för att påvisa olikhet i behandlingseffekt mellan grupper i en studie (till exempel superioritetstest) skulle analysen göras utifrån de behandlingsgrupper patienterna randomiserats till vid studiens start, oavsett om patienterna sedan följt studieprotokollet eller ej. En patient som hoppat av studien och inte fått någon behandling, bytt till en annan behandling eller tagit kompletterande medicinering (rescue medication) utvärderades alltså, baserat på de existerande data som fanns, och möjligen imputerades saknade data med metoden Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) utan större eftertanke. Om studien avsåg att påvisa likhet (till exempel non-inferiority-test) skulle i stället PP-populationen användas för den statistiska analysen; patienter som följt studieprotokollet utan större avvikelser (major deviations). Det här systemet var tvetydigt med avseende på vilken effekt man önskade

skatta i studien, och saknade flexibilitet för att fånga studiens unika syfte. LOCF är till exempel sällan det optimala sättet att hantera bortfall på. Är du kvar på tåget?

Kort om estimander

Det finns två huvudtyper av estimander. *De jure*-estimanden avser att skatta individeffekten (efficacy) hos en patient som faktiskt använder läkemedlet i enlighet med protokollet (likt gamla PP-analysen). *De facto*-estimanden skattar populationseffekten (effectiveness) man ser i en population (likt gamla ITT-analysen), och innefattar till exempel noll-effekten hos patienter som inte tål substansen och därmed hoppar av behandlingen och effekten hos patienter med otillräcklig respons som sätts på kompletterande (rescue) medicinering under studiens gång. Estimanderna formuleras sedan mer detaljerat med *attribut*:

En estimandlösning

Estimanderna ger oss verktyg att formulera flera utvärde-

ringar baserade på samma studie, och ett tips är att skriva tydligt i studieprotokollet vilken myndighet som kräver vilken estimand. Vi formulerar två *de facto*-estimander: en för FDA och en för EMA. I praktiken är estimanderna identiska med avseende på de flesta attributen:

Behandling: Estimanderna ska utvärdera 24 veckors behandling med 50 mg (eller 50–100 mg) IMP i jämförelse med 24 veckors behandling med den aktiva komparatorn.

(Primär) variabel är patientens läkningsstatus vid kontroll efter 24 veckors behandling (läkt/ej läkt).

Populationen är patienter med en given diagnos enligt specificerade inklusionskriterier.

Utvärderingsmättet för studien är skillnaden mellan behandlingsgrupperna i andel läkta patienter vid 24 veckor, och dess 95% konfidensintervall kommer att jämföras med "noll" för utvärdering av superioritet på 5% tvärsidig signifikansnivå.

” I vårt exempel räcker det att köra en studie om vi formulerar estimanderna smart. Alternativet skulle ha varit två helt oberoende och förmodligen lika stora studier.

Nu smyger vi oss över till attributen som specificerar hur patienter med avvikelser från protokollet efter randomisering (intercurrent events, IE:s) kommer att hanteras i den statistiska analysen. Ofta men inte nödvändigtvis formuleras dessa med hjälp av en verktygslåda av *strategier*.

Konsumtion av kompletterande medicin ignoreras vid utvärderingen. [*Treatment policy-strategin* är den strategi som mest liknar den gamla ITT: Skatta populationseffekten av läkemedlet under "normal" klinisk användning.]

Patienter som hoppar av studiebehandling på grund av förvärrade symtom klassas som "ej läkta" i den summerande utvärderingen. [Detta är en strategi baserad på en sammansatt variabel (*composite variable-strategin*: Variabeln är en kombination av läkningsstatus och ett utfall definierat av en IE.)

Vår FDA- och vår EMA-estimand skiljer sig endast åt med avseende på hantering av en specifik IE, nämligen den där **patienten ökar sin dos från 50 mg till 100 mg** under studiens gång – något som görs i samråd med läkaren.

FDA-estimanden: Dosökade patienter räknas som "ej läkta" vid den statistiska analysen. [*Composite variable-strategi*]

EMA-estimanden: Dosökade patienter och deras 24-veckors-undersökning tas med i analysen på samma sätt som för övriga patienter. [*Treatment policy-strategi*]

Det går att förutse fler IE:s, och deras hantering behöver också specificeras. Kommer du på några? Vi får återkomma till fler exempel och strategier i kommande krönikor.

Som läsaren ser är en estimandspecifikation detaljerad och omfattande. Men estimanden erbjuder stor flexibilitet i att mäta ett läkemedels effekt med ett visst syfte och en tydlig tolkning, och det är just det NCR-rapporten och våra myndigheter är ute efter. Och jag håller med dem. I vårt exempel räcker det att köra en studie om vi formulerar estimanderna smart. Alternativet skulle ha varit två helt oberoende och förmodligen lika stora studier. Snacka om förbättring i använda resurser!



INGRID LÖNNSTEDT

Ph D, Senior Consultant Statistics, SDS Life Science

1. National Research Council, USA. Rapport skriven på uppdrag av FDA och som lagt en grund för ett nytt "estimandtänk", som senare kom att sammanfattas i ICH-E9-R1 addendum om estimander och sensitivitetsanalyser.

2. Exempelvis bortfall från studien där orsaken inte är förvärrade symtom.

