

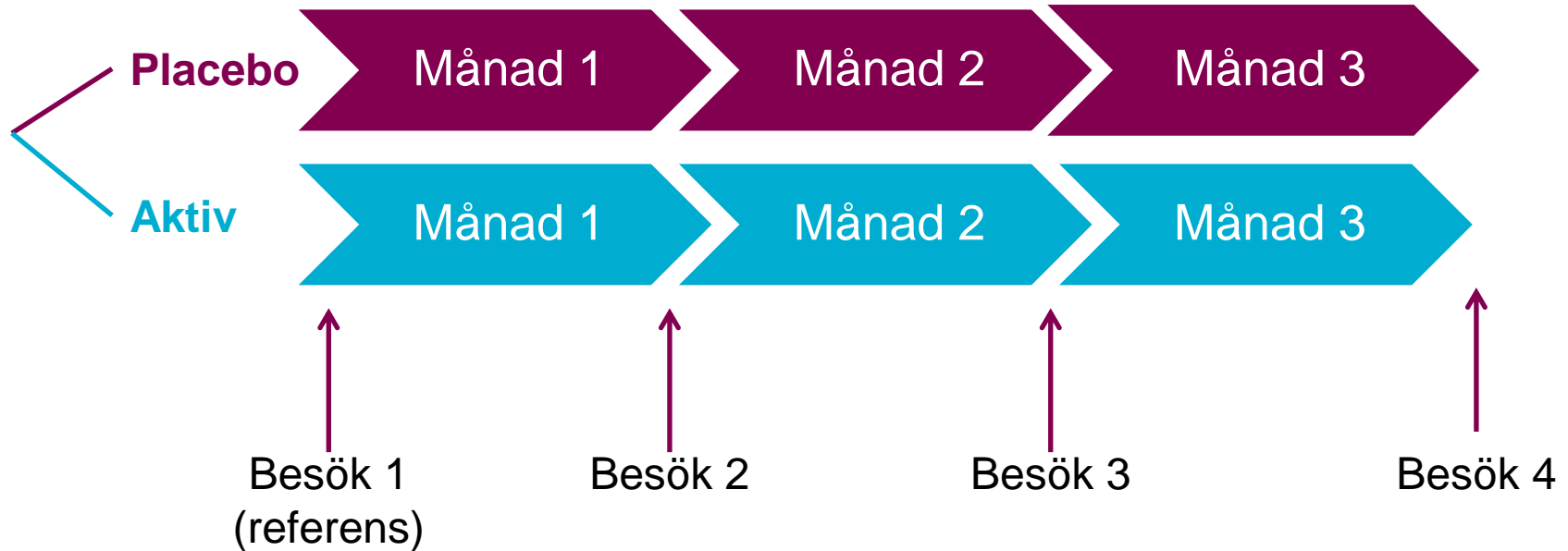
Hur hanterar man avvikande patienter?

Estimander och analysmetoder i kliniska prövningar

Alexandra Jauhiainen
Early Clinical Biometrics
AstraZeneca R&D
Mölndal, Sverige

Statistikerträffen 2015

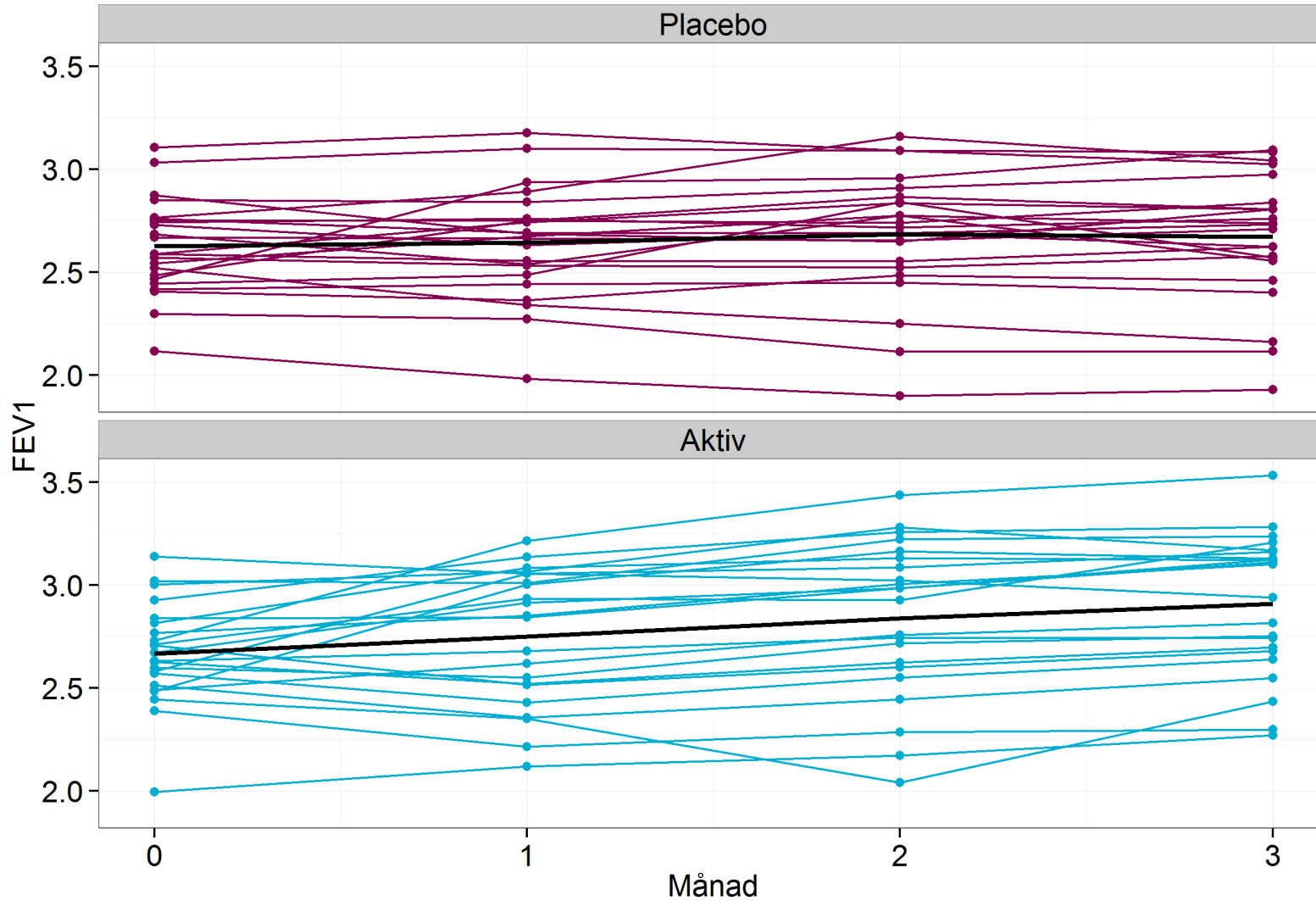
En klinisk prövning



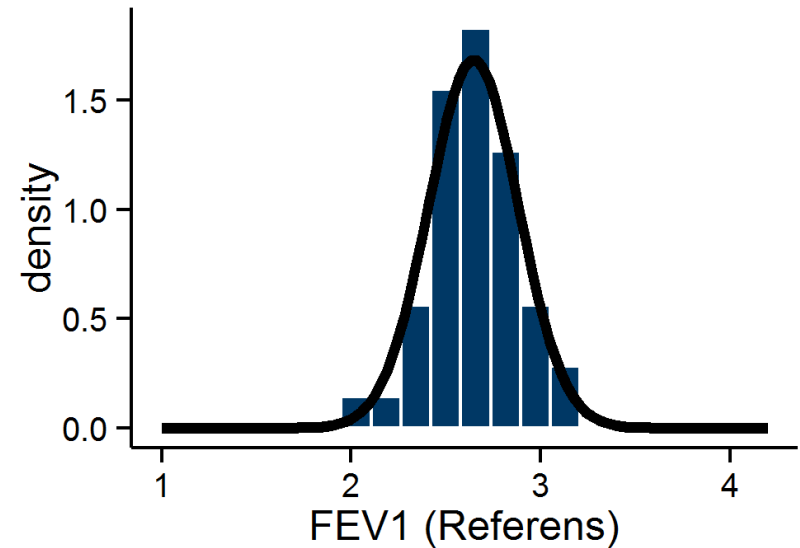
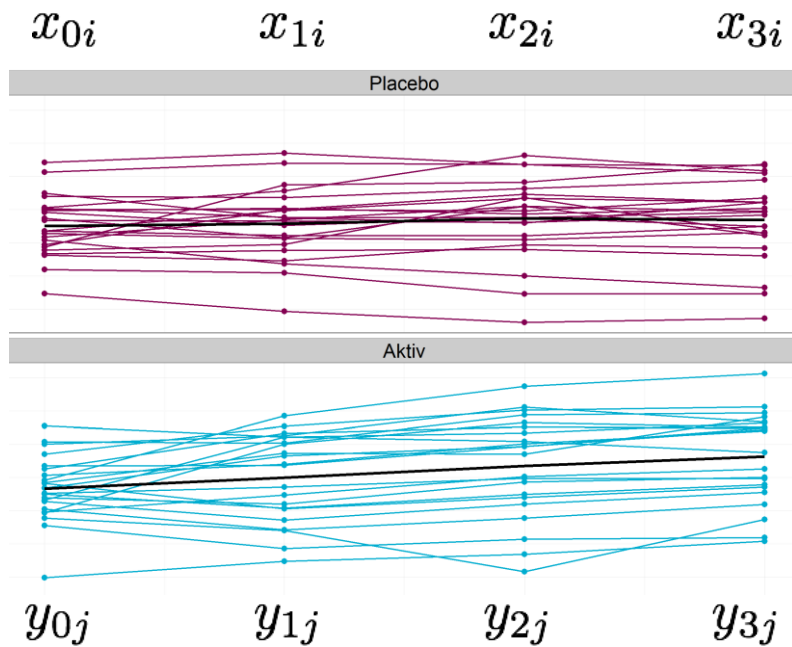
- Målgrupp: Astmatiker med mild till medelsvår astma
- Slutmål: Lungfunktion (FEV_1) efter 3 månaders behandling (jämfört med referens)



Observerade data



Analys och test



Mycket enkel analys:

- Jämför 3 månader mot 0 månader för varje patient

$$\bar{x} = \sum_i (x_{3i} - x_{0i}) / n_1 \quad \bar{y} = \sum_j (y_{3j} - y_{0j}) / n_2$$

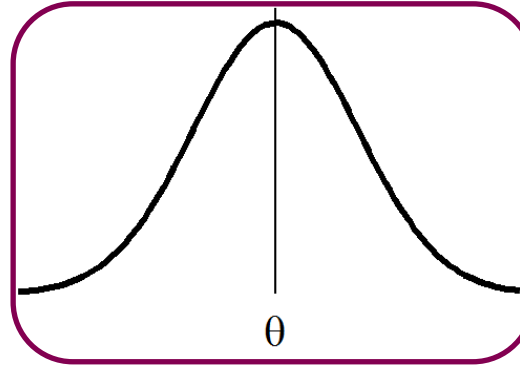
- T-test (två stickprov)



Population, fördelning, estimand, skattning, skattare

Astmatiker
(mild/
medelsvår)

Population



Fördelning +
Estimand

$$\hat{\theta} = \bar{y} - \bar{x}$$

Skattning
Estimate

$$\theta^* = \bar{Y} - \bar{X}$$

Skattare
Stickprovsvariabel
Estimator



Kompletta data

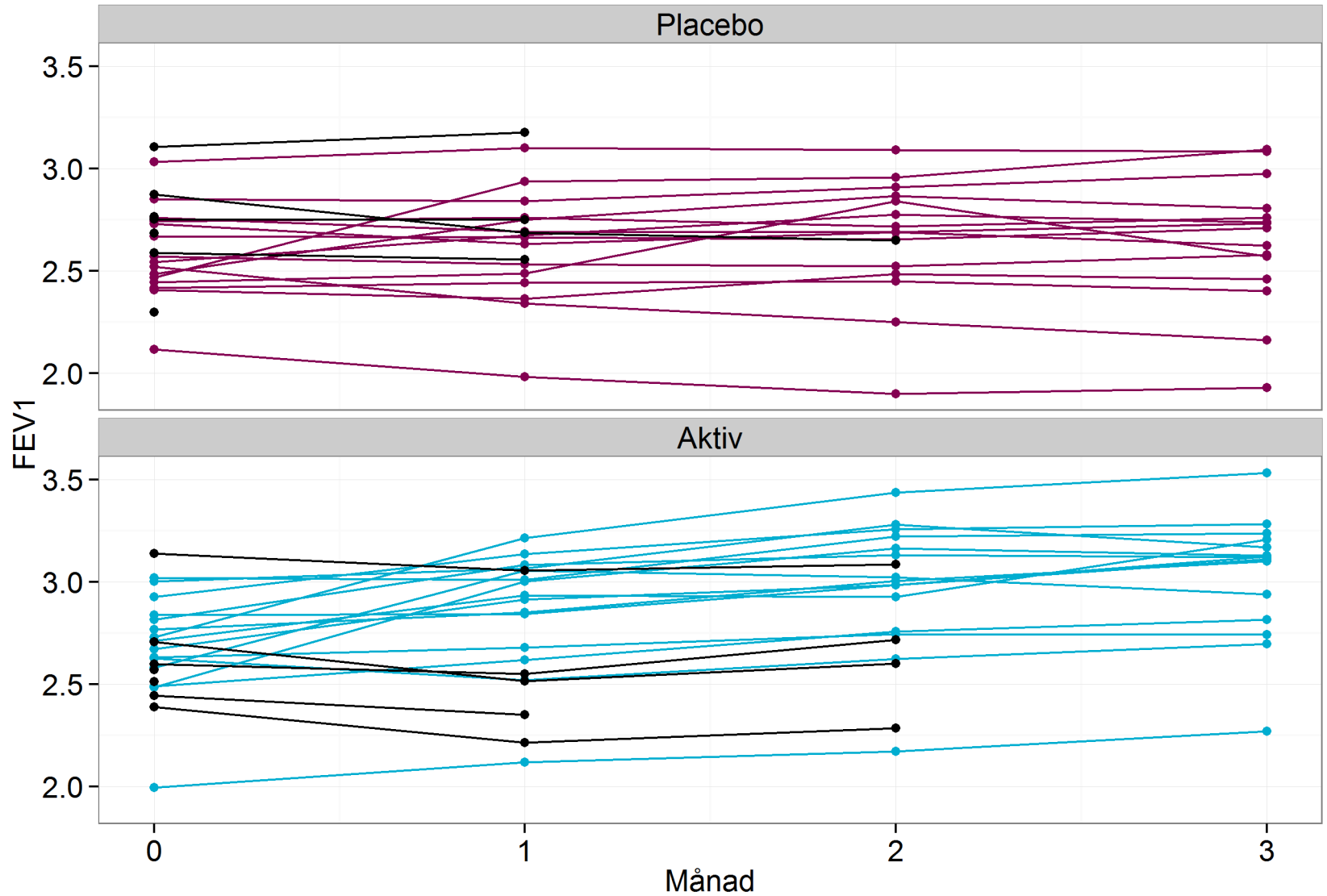
- Kompletta data från alla besök för alla patienter.



Detta händer (nästan) aldrig!



Observerade data: mer realistiskt scenario



Helsingforsdeklarationen och avvikande patienter

WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

- The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal.

Anledningar till att patienter avviker

- Brist på effekt
- Biverkningar
- Administrativ (tid/plats)

Typer av avvikelser

- Avsluta/byta behandling men fortsätta medverka i studien
- Avsluta behandling och avsluta medverkan i studien



Hur ska vi hantera avvikande patienter?

Det beror på vad vi vill studera

A. Ideal behandlingseffekt

- Alla randomiserade patienter
- Behandlingseffekt vid en viss tidpunkt 'som om' alla patienter hade fullföljt angiven behandling
- Data insamlad efter avvikelse (avslut av behandling) används ej
- Ej observerad data måste imputeras eller göras antaganden om

**Vi skattar nu en parameter (behandlingseffekt)
i en idealiserad population.**



Hur ska vi hantera avvikande patienter?

Det beror på vad vi vill studera

A. Efficacy estimand

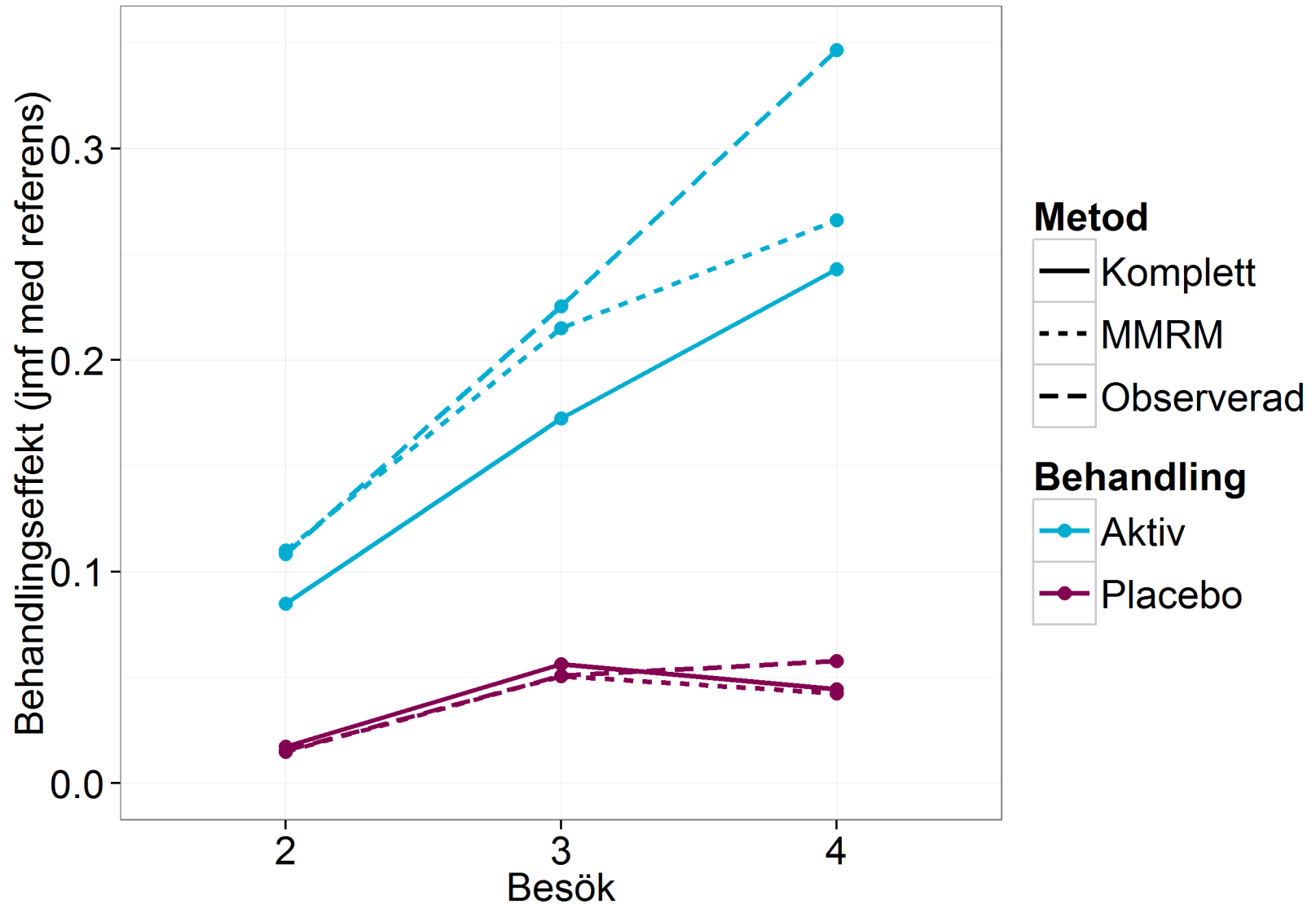
- Kan skattas med mixade modeller under vissa förutsättningar

Mixed models for repeated measures (MMRM)

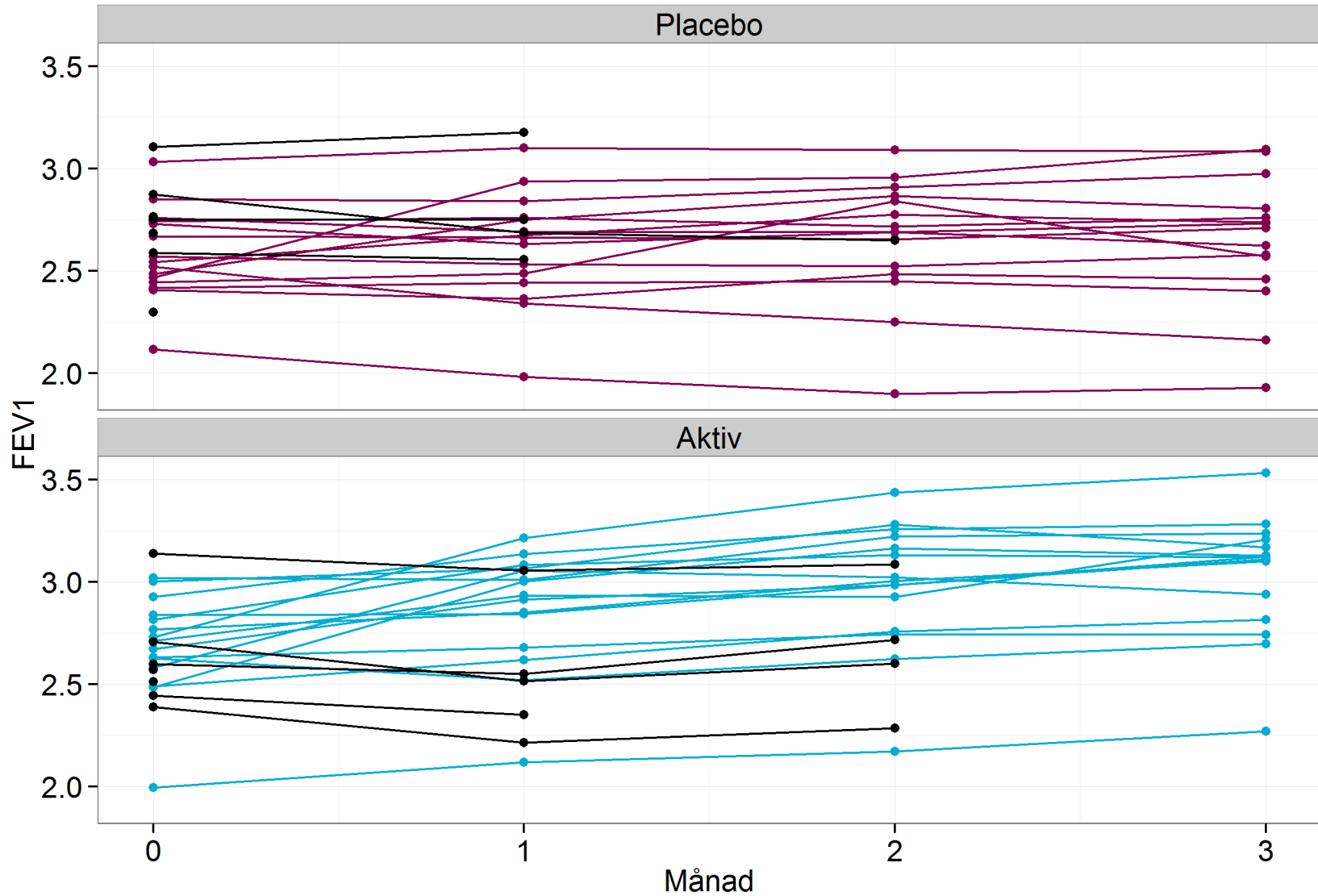
- Inkorporerar tillgänglig data för patienter som avviker
- Variant på mixade modeller (kovariansmatris)
- Antaganden: Givet modell och observerade data är det faktum att data saknas oberoende av det som inte observerats.



MMRM applicerad på FEV1-data



Trender i icke-komplett observationer



Hur ska vi hantera avvikande patienter?

Det beror på vad vi vill studera

B. Uppnåelig behandlingseffekt

- Alla randomiserade patienter
- Effekt av behandling, oberoende av om patienten bytt eller slutat behandlingen
- Alla patienter ska (idealt sett) följas till slutet av studien
- Intention-to-treat (ITT)
- Jämför behandlingsstrategier

Vi skattar nu en parameter (behandlingseffekt) i en population med patienter som kan avbryta eller byta behandling.



Hur ska vi hantera avvikande patienter?

Det beror på vad vi vill studera

B. Effectiveness estimand

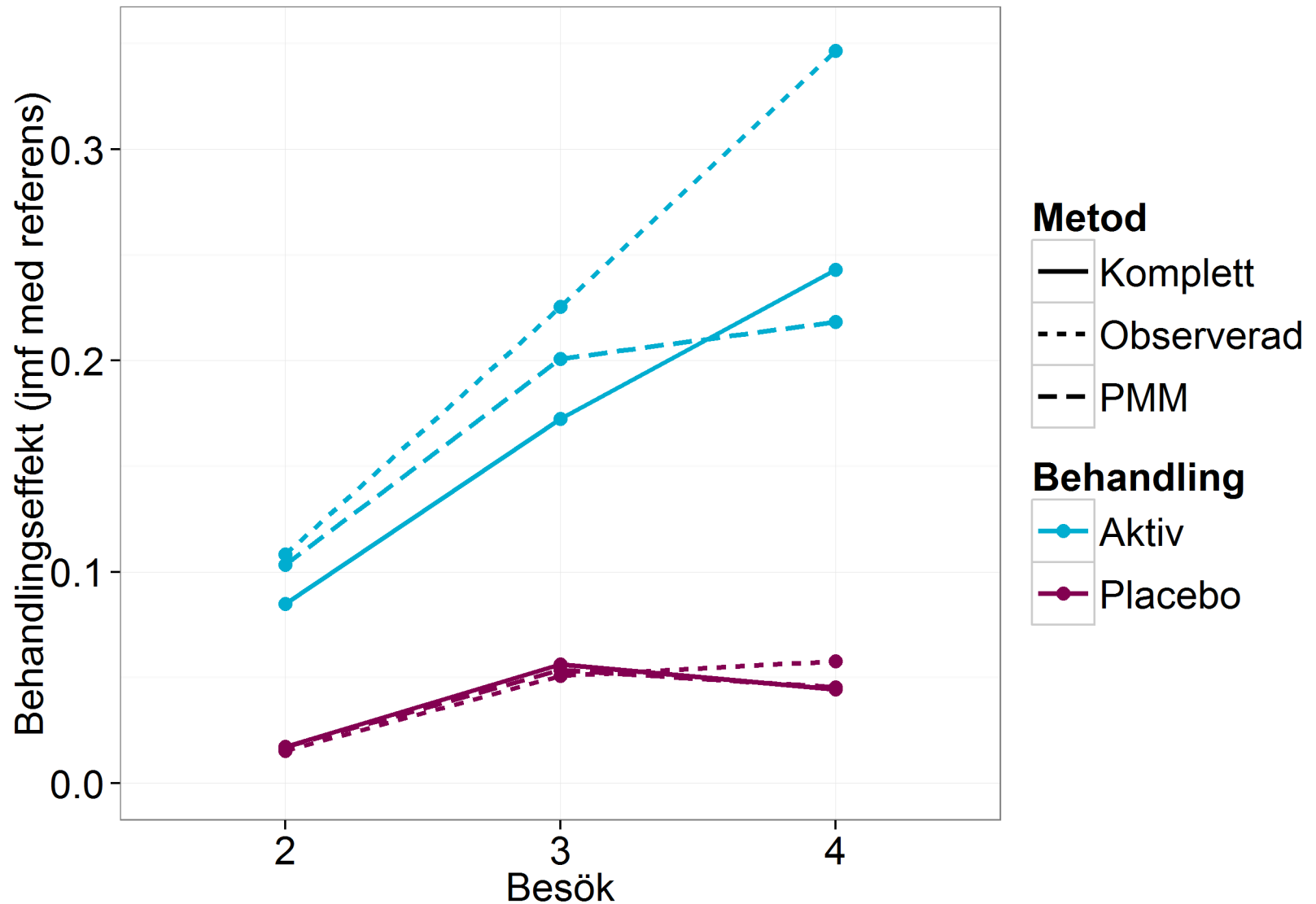
- Kan under vissa förutsättningar skattas med Pattern Mixture Models (PMM).

Pattern Mixture Models

- Antaganden om saknade värden kan vara olika mellan grupper av patienter
- En metod för att modellera en stor bredd av antaganden om saknade värden.



PMM applicerad på FEV1-data



Faser i klinisk utveckling av läkemedel

Typiska planer

- Fas 1:
 - Friska frivilliga
 - Utröna om molekylen är säker
 - Testa olika doser
- Fas 2:
 - Patienter
 - Undersöka effekt och säkerhet
- Fas 3:
 - Patienter (stor skala)
 - Testa effekt/effektivitet och säkerhet

Tidig fas (1+2): Efficacy

Sen fas (3): Effectiveness



Kan jag inte bara analysera..

- ... de patienter som fullföljer behandlingen?
 - Täcker bara den sub-population som skulle genomföra alla besök
- ... det sista observerade besöket hos varje patient?
 - LOCF (Last Observation Carried Forward)
 - Tidigare frekvent använd
 - Ofta inte kliniskt relevant och en bra skattning för slutpunktens värde
 - Kan ge fördelar för den aktiva armen vid efficacy



Sammanfattning

- En estimand är det som ska skattas.
- Definierar en behandlingseffekt vad gäller
 - Population
 - Målvariabel (som mäts)
 - Parameter
 - **Är oberoende av analysmetod**
- Olika analysmetoder (map avvikelser/saknade data) adresserar olika estimander!



Referenser

- Clinical trials with missing data. A guide for practitioners. Michael O'Kelly, Bohdana Ratitch. Wiley 2014.
- Choosing appropriate estimands in clinical trials. Leuchs et. al (2015). Therapeutic innovation & Regulatory Science
- National Research Council. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
http://www.nap.edu/catalog.php?record_id-12955



Confidentiality Notice

This file is private and may contain confidential and proprietary information. If you have received this file in error, please notify us and remove it from your system and note that you must not copy, distribute or take any action in reliance on it. Any unauthorized use or disclosure of the contents of this file is not permitted and may be unlawful. AstraZeneca PLC, 2 Kingdom Street, London, W2 6BD, UK, T: +44(0)20 7604 8000, F: +44 (0)20 7604 8151, www.astrazeneca.com

