


IQWiG im Dialog 2018



# Estimands: Nützlich für die Nutzenbewertung? – Einführung –

Ralf Bender

Ressort "*Medizinische Biometrie*"



Köln, den 15.06.2018

# The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials

NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
OF THE NATIONAL ACADEMIES

Copyright 2010 by the National Academy of Sciences.

- Per Protocol (PP) vs. Intention to Treat (ITT)
- Fehlende Werte durch Todesfälle
- Bezug zum Effektmaß:  
*"These summary quantities are often called parameters, or estimands."*
- Klarer Bezug zu Kausalität (*"Causal estimand"*)
- Bedeutung für Datenerhebung

Biostatistics: Analytical Report

## Choosing Appropriate Estimands in Clinical Trials

Ann-Kristin Leuchs, MSc<sup>1</sup>, Jörg Zinserling, PhD<sup>1</sup>, Andreas Brandt, PhD<sup>1</sup>,  
Dorothee Wirtz, MSc<sup>1</sup>, and Norbert Benda, PhD<sup>1</sup>

STATISTICS IN BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH  
2017, VOL. 9, NO. 3, 268–271  
<https://doi.org/10.1080/19466315.2017.1302358>

**DIA** DEVELOP  
INNOVATE  
ADVANCE

Therapeutic Innovation  
& Regulatory Science  
2015, Vol. 49(4) 584-592  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permission:  
[sagepub.com/journalsPermissions.nav](http://sagepub.com/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/2168479014567317  
[tirs.sagepub.com](http://tirs.sagepub.com)

**38<sup>th</sup>** Annual Conference  
of the **International Society**  
for **Clinical Biostatistics**  
**Vigo, Spain 9-13 July 2017**

 **Taylor & Francis**  
Taylor & Francis Group

 Check for updates

## Estimands and Their Role in Clinical Trials

Mouna Akacha<sup>a</sup>, Frank Bretz<sup>a,b</sup>, David Ohlssen<sup>c</sup>, Gerd Rosenkranz<sup>b</sup>, and Heinz Schmidli<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Novartis Pharma AG, Statistical Methodology and Consulting, Basel, Switzerland; <sup>b</sup>Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Wien, Austria; <sup>c</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, Statistical Methodology and Consulting, East Hanover, NJ

**Statistics**  
in **Medicine**

### Research Article

Received 5 May 2016, Accepted 10 June 2016, Published online 19 July 2016 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/sim.7033

## Estimands in clinical trials – broadening the perspective

Mouna Akacha,<sup>a,\*†</sup> Frank Bretz<sup>a</sup> and Stephen Ruberg<sup>b</sup>





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 August 2017  
EMA/CHMP/ICH/436221/2017  
Committee for Human Medicinal Products

## ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials

Step 2b

- 4 Attribute zur Definition von Estimands
- 5 Strategien zur Auswahl eines Estimands

<19.02.2018>

Submission of comments on 'ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials' (EMA/CHMP/ICH/436221/2017)

## Comments from:

Name of organisation or individual

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Cologne, Germany

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-stellungnahmen.3028.html>

PICOS-Ansatz stellt einen akzeptierten Standard in der EbM dar (e.g., Moher et al. 2009)

- P – Population
- I – Intervention
- C – Comparison
- O – Outcome
- S – Study design

## RESEARCH METHODS & REPORTING

Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement

David Moher,<sup>1,2</sup> Alessandro Liberati,<sup>3,4</sup> Jennifer Tetzlaff,<sup>1</sup> Douglas G Altman,<sup>5</sup> for the PRISMA Group

**David Moher and colleagues** introduce PRISMA, an update of the QUOROM guidelines for reporting systematic reviews and meta-analyses

**BMJ 2009;339:b2535**

	<b>Attribute</b>	<b>PICOS</b>	<b>Estimand</b>
Basis	Population	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Intervention	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Comparison	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Study design	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erweitert	Intercurrent event	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Summary measure	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

- Estimand-Attribute unvollständig
- Erweitertes PICOS möglicherweise hilfreich

- Dossierbewertung A13-06 vom 11.04.2013
- Bewertung des Zusatznutzens von **Abirateron** im Vergleich zum **abwartenden Vorgehen (aV)** unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgenentzugstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten **Prostatakarzinoms** (mCRPC) bei Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist



- 1 relevante Studie (Zulassungsstudie)

## Ergebnisse (Abirateron vs. aV):

- Mortalität:  
HR=0.79, 95% KI [0.66, 0.96],  $p=0.015$   
IQWiG  $\Rightarrow$  Hinweis auf geringen Zusatznutzen ( $UL > 0.95$ )
- ...
- Zeit bis zur Opiattherapie (schwerer Schmerz):  
HR=0.71, 95% KI [0.59, 0.85],  $p < 0.001$   
IQWiG  $\Rightarrow$  Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen  
(Endpunktkategorie schwerwiegend;  $0.75 \leq UL < 0.90$ )

## SUE-Ergebnisse (Abirateron vs. aV):

- ...
- SUEs: 188/542 (34.7%) vs. 146/540 (27.0%)  
RR=1.28, 95% KI [1.07, 1.54],  $p=0.007$
- pU  $\Rightarrow$  "... wurde ... ein **größerer Schaden mit einem geringen Ausmaß** gezeigt ..."
- Mediane Behandlungsdauern: 13.8 vs. 8.3 Monate
- Nach Entblindung konnten Patienten von der Kontroll- in die Abiraterongruppe wechseln!
- IQWiG  $\Rightarrow$  **keine verwertbaren Daten verfügbar**  
geringerer / größerer Schaden nicht belegt

- Gängige Praxis bei Auswertung von UEs:
  - Datenerhebungsstop nach Behandlungswechsel
  - Ungleiche Beobachtungszeiten
  - Mögliche abhängige Zensierung
  - Betrifft alle Endpunkte außer Overall Survival
- Auswirkungen von Therapieentscheidungen können dadurch nicht adäquat erfasst werden
- Kein fairer Vergleich der Behandlungsarme möglich

- U. a. "While-on-Treatment"-Strategie
- *"The variable chosen here averages the outcomes while being on treatment, i.e. before switch to rescue medication."*
- *"... if the estimands ... do not require the collection of the variable after an intercurrent event ..."*

→ Probleme für die Nutzenbewertung?

- Ist nur ein Teil der Estimand-Strategien für die Nutzenbewertung brauchbar?
- Werden die zurzeit vorhandenen Probleme wie die unvollständige Datenerhebung bei unerwünschten Ereignissen noch verstärkt?
- Entstehen durch die neuen Estimand-Strategien neue Probleme?
  - Standards zur Effektschätzung?
  - Untestbare Annahmen?
  - Abkehr vom ITT-Prinzip?

## „Estimands – Nützlich für die Nutzenbewertung?“

- 10.00 - 10.15**      **Begrüßung und Einführung**  
Ralf Bender, IQWiG
- 10.15 - 10.45**      **Die Bedeutung von Estimands in der Arzneimittelzulassung**  
Norbert Benda, BfArM, Bonn
- 10.45 - 11.15**      **Kausales Denken und Strategien zur Definition des Behandlungseffekts**  
Heinz Schmidli, Novartis, Basel
- 11.15 - 12.00**      **Diskussion**
- 12.00 - 13.00**      **Mittagspause**
- 13.00 - 13.30**      **Estimands aus HTA-Sicht – Alter „ITT vs. PP“-Wein in neuen „Strategie“-Schläuchen?**  
Guido Skipka, IQWiG, Köln
- 13.30 - 14.00**      **Haben wir schon längst aus den Augen verloren, was wir in der Überlebenszeitanalyse schätzen sollten?**  
Jan Beyersmann, Universität Ulm
- 14.00 - 14.30**      **Welche wissenschaftlichen Fragen können mit Estimands adressiert werden?**  
Werner Brannath, KKSB, Universität Bremen
- 14.30- 15.15**      **Diskussion**  
Diskutant: Armin Koch, Medizinische Hochschule Hannover
- 15.15 - 16.00**      **Ausklang mit Kaffee und Gebäck**