

Adjustierung patientenrelevanter Outcomes (speziell OS) nach Crossover Aspekte aus der Sicht der Nutzenbewertung

Prof. Dr. Ulrich Mansmann
IBE, LMU München
ulrich.mansmann@lmu.de

Disclaimer

Der Inhalt dieses Vortrages beruht auf meiner persönlichen Meinung und entsprechend eingeschränkten Erfahrungen mit Behandlungswechseln in onkologischen Studien.

Methodische und konzeptionelle Aspekte

Nutzenbewertung

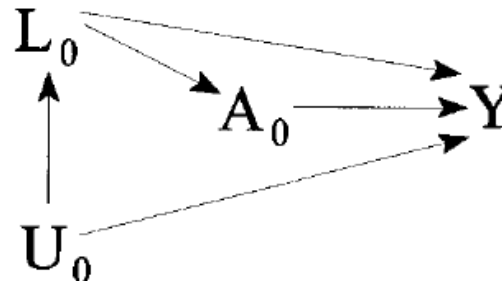
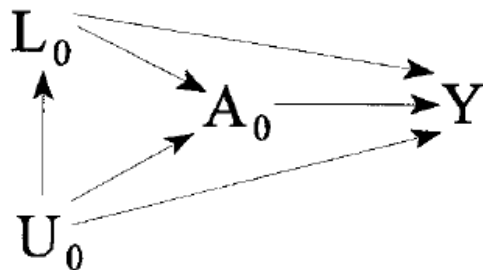
Verwertung vorhandener Evidenz

- **Rahmen der Nutzenbewertung**
 - Definition der Studienpopulation für die klinischen Studien
 - Design und Wahl der Endpunkte der pivotalen Studien, Wahl der Kontrollgruppen und Wahl der Komparatoren
 - Indikationsformulierung durch Zulassungsbehörden (EMA, BfArM)
 - Relation von finaler Indikationsformulierung und Datenlage
- **Spannungsfeld zwischen behördlicher Zulassung und G-BA Bewertung**
 - Die Interpretation der Indikationsformulierung durch den G-BA.
 - Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie(n)
 - Bestimmung patientenrelevanter Endpunkte
- **Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens**
 - Bestimmung der Aussagekraft/Ergebnissicherheit: Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt
 - Endpunkbezogene Interpretation von Unterschieden in Effektstärken
 - Interaktionstest basierte Definition von Effekt-Modifikatoren für präspezifizierte bzw. auch post hoc definierte Untergruppen
 - Gesamtschau von Nutzenaspekten und Schadensaspekten und deren Zusammenfassung

Abschwächung der ursprünglichen Randomisierung

Methoden für OS

Naive Methoden	Komplexe Methoden
<ul style="list-style-type: none">• ITT• Ausschluss von wechselnden Patienten• Zensur wechselnder Patienten• Zeitveränderliche Variablen zur Modellierung des Behandlungswechsels	<ul style="list-style-type: none">• IPCW / IPW• RPSFT• Zweistufige Verfahren• Externe Daten• Morden et al. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:4



L_0 : Beobachtete Variablen
 U_0 : Nicht beobachtete Variablen
 A_0 : Behandlung
 Y : Relevante Zielgröße

RPSFTM - Methode

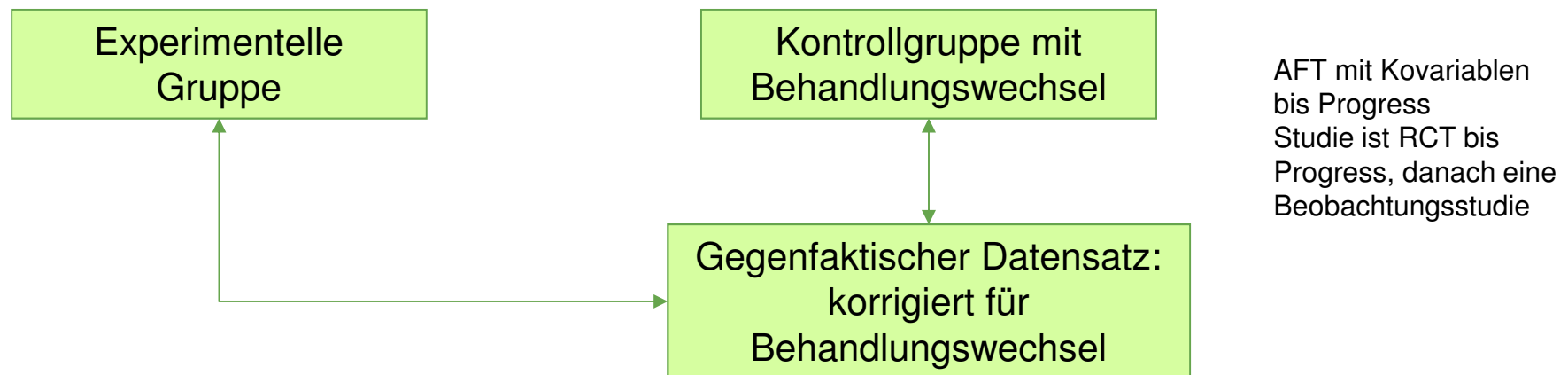
- Was sind die theoriebasierten Einschränkungen der Methode?
- Annahme eines konstanten Behandlungseffekts
 - Behandlungswechsel nach Progress – Wechsler haben möglicherweise fortgeschrittene Tumore
 - On/off
 - Mittlere Behandlungszeit – wenn zwischen beiden Gruppen gleich, dann ist e^{ψ} nicht schätzbar
- Klinische und biologische Plausibilität des konstanten Behandlungseffektes?
 - Umgang mit neuen Läsionen ist gleichbedeutend mit lokalem Tumorwachstum?
- Aktive Comparatoren
 - Behandlung besteht aus mehreren Komponenten
 - Multiparameter RPSFTMs verhalten sich numerisch nicht stabil
- Interpretation des Schätzers:
 - Verbesserungen, die sich mit der Behandlung nach der aktiven Studie ergeben, werden der experimentellen Behandlung zugerechnet.
 - Vorteile einer Behandlung nach der aktiven Studie für Nichtwechsler werden der Kontrollgruppe zugeschrieben.
- Basiert wesentlich auf der Randomisierung innerhalb einer Studie
 - Wie steht es praktisch um die Randomisierung nach massiver Subgruppenbildung

IPCW - Methode

- Was sind die theoriebasierten Einschränkungen der Methode?
- Gewichtung mit inversem *Propensity Score*
- Stammt aus der Welt der Beobachtungsstudien
 - Funktioniert gut bei großen Datenmengen.
 - Ist prinzipiell ein wichtiges Instrument um Confounding zu beseitigen
- Keine nicht beobachteten Confounder
 - Sind alle zeitvariierenden Faktoren erhoben
 - Wann ist der Patient *on*, wann ist er *off*?
- Gibt es genügend „non-switcher“?
 - Non-switchers werden Stellvertreter der Switcher
- Gibt es Variablen, die einen Behandlungswechsel deterministisch implizieren?

Zweistufige Verfahren

- Schätzung des Behandlungseffektes für Wechsler.
- Gegenfaktische Methode (Counterfactual): Erzeuge für die Kontrollgruppe einen gegenfaktischen Datensatz, der ihr Verhalten ohne Behandlungswechsel zeigt.
 - Yamaguchi T., Ohashi Y. (2004) Statist. Med. 23:1991–2003
 - RPSFTM angewandt in einer nicht-experimentellen Situation
- Zweiter Baseline (Situation bei Progress): Keine Versuch zeitabhängiges Confounding zu korrigieren.



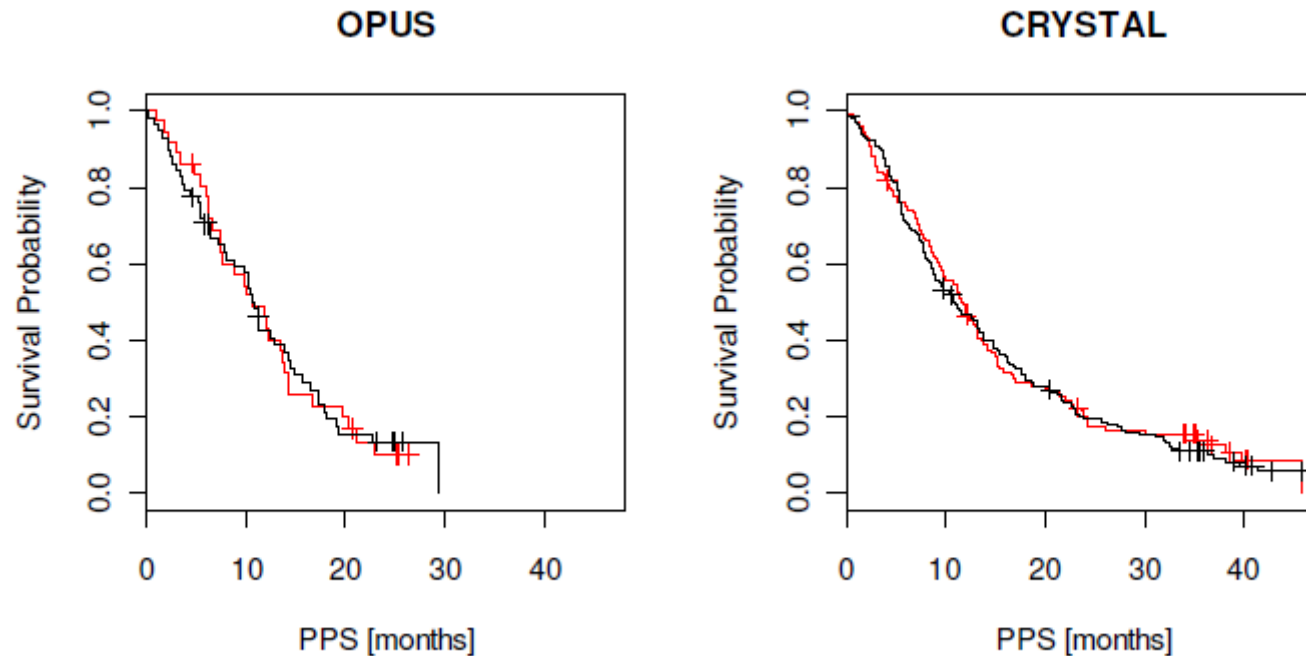
Externe Daten

- **Bestehende Datensätze**
 - Aus Studien, die die Kontrollgruppe (ohne Behandlungswechsel enthalten)
 - Daten aus klinischen Tumorregistern
- **Abgeleitete Modelle**
 - Prognostische Faktoren für Endpunkte nach Behandlungsbeginn für Kontrollpatienten
- **Simultane prospektive Kohortenstudie ohne Wechsel**
 - Angepasste Datenerhebung (no unmeasured confounders)
- **Studiendatenbanken**
 - ARCAD (Daniel Sargent)
 - Datenbanken der AIO
- *Observational cross study comparisons*
- **Konsistenz zwischen verwendeten Datenquellen**

Post Progression Survival (PPS)

- Was sind relevante Kovariablen für PPS
 - Biomarkerverläufe während *first-line*?
 - Informationen aus der Bildgebung?
- Abgeleitete Modelle
 - Als Struktur (qualitative) oder werden Modellelemente von extern übernommen

Post Progression Survival (PPS)

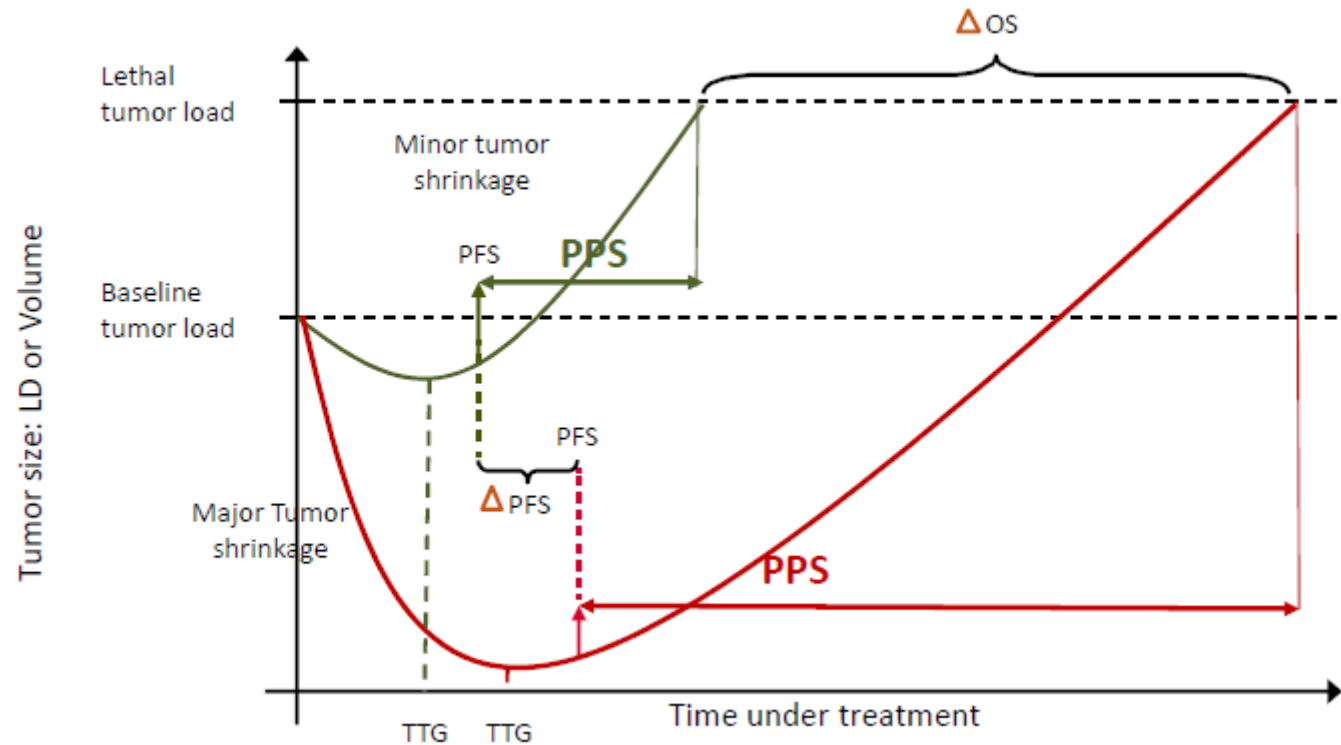


OPUS: Bokemeyer et al. J Clin Oncol 27:663-71, 2009

CRYSTAL: Van Cutsem et al. New Engl J Med 360:1408-17, 2009

Mansmann et al. (2013), ASCO-GI, 24 – 26 January 2013, Abstract 427

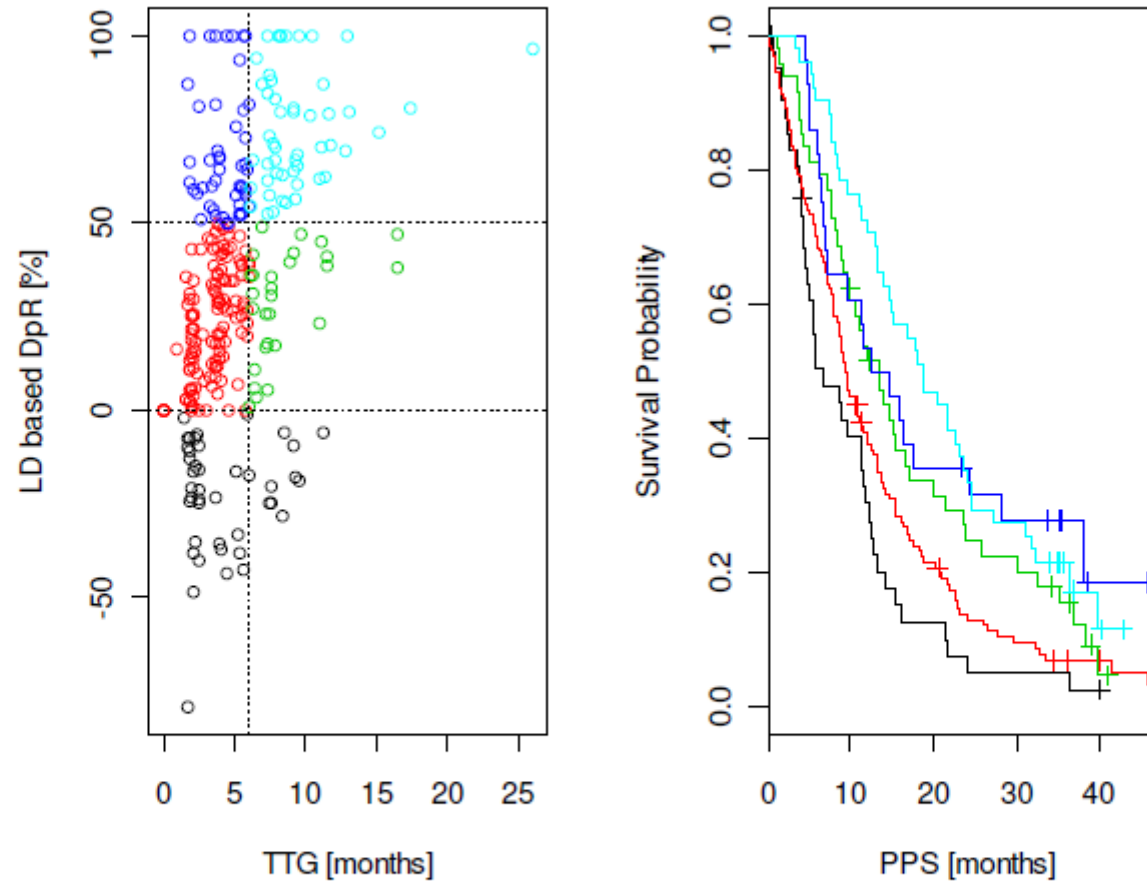
Post Progression Survival (PPS)



Mansmann et al. (2013), ASCO-GI, 24 – 26 January 2013, Abstract 427
Mansmann, Heinemann et al. (2014), Annals of Oncology (submitted)

Post Progression Survival (PPS)

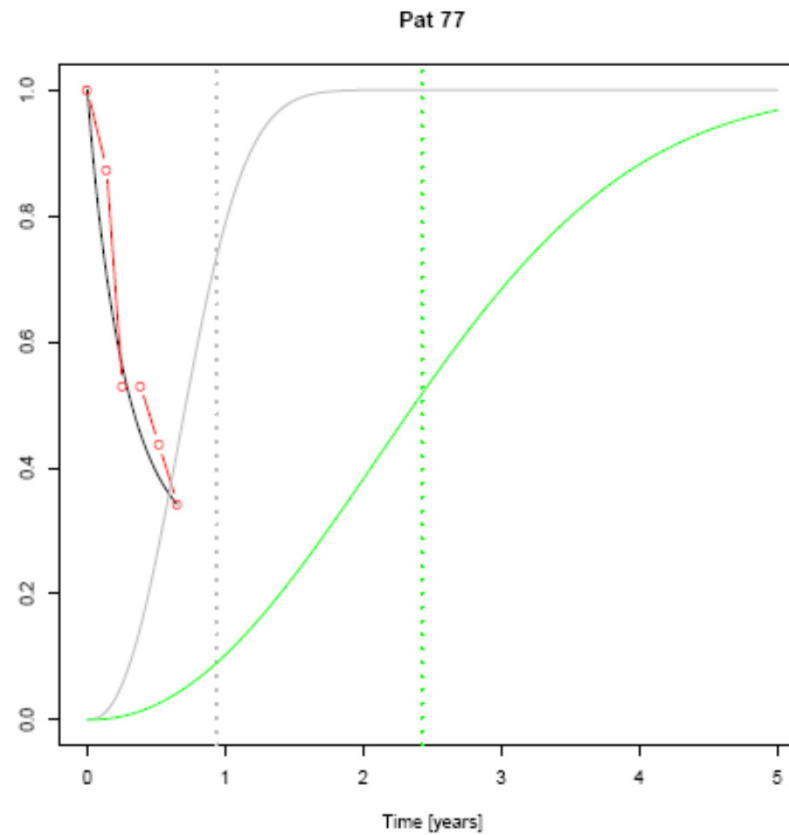
CRYSTAL



DpR, depth of response; LD, longest diameter;
PPS, post-progression survival; TTG, time to tumor growth

Post Progression Survival (PPS)

Individuelle Prognose



Aspekte der Nutzenbewertung

Ausgangspunkt und Datenlage

- Ursache für Switching:
 - Teil des Designs, vom Patienten nachgefragt, Post hoc
- Potential für Bias:
 - Verfahren verwenden Randomisierung (was ist davon noch übrig geblieben?)
 - Annahmen nicht überprüfbar (common treatment effect, no unobserved confounders)
- Studiendesign und Robuste Datenanalyse
 - *Right data collected in the right way from a well designed study*
 - Die wichtigen Daten sind nicht erhoben oder in die Analyse einbezogen (Bildgebung)
- Behandlungswechsel als Teil des Studiendesigns
 - Behandlungswechsel passieren – es gibt Methoden dafür zu korrigieren – dann mal los
 - Protokoll: Gründe für Wechsel, minimiere sporadische Wechsel, sammle die nötigen Daten
 - IITs: Ressourcen um Switching-Strategien im Protokoll zu implementieren?
- Comparatoren: Realistische Behandlungspfade

Endpunkte für den Zusatznutzen

- OS steht generell im Zentrum der Diskussion
- Andere Endpunkte unterliegen möglicherweise ebenfalls einem Effekt durch den Behandlungswechsel
 - ITT Analysen können auch hierzu verzerrte Ergebnisse liefern
 - Problem vielleicht weniger relevant als für OS
 - Wechsel zu einer vorteilhaften Behandlung kann jedoch Auswirkungen auf QoL oder Nebenwirkungen haben
- Welche Endpunkte werden noch betrachtet?
- Erfahrungen zur Adjustierung anderer Endpunkte zum Behandlungswechsel sind beschränkt.
 - Methodische Strategien existieren
 - Simulationsstudien sind nicht bekannt, die die Qualität dieser Methoden beleuchten
 - Verwendung von „joint models“ ist nicht bekannt: Gemeinsame Modellierung von Überleben und QoL
Wie können diese Modelle in eine kausale Analyse integriert werden?

MSM

Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology

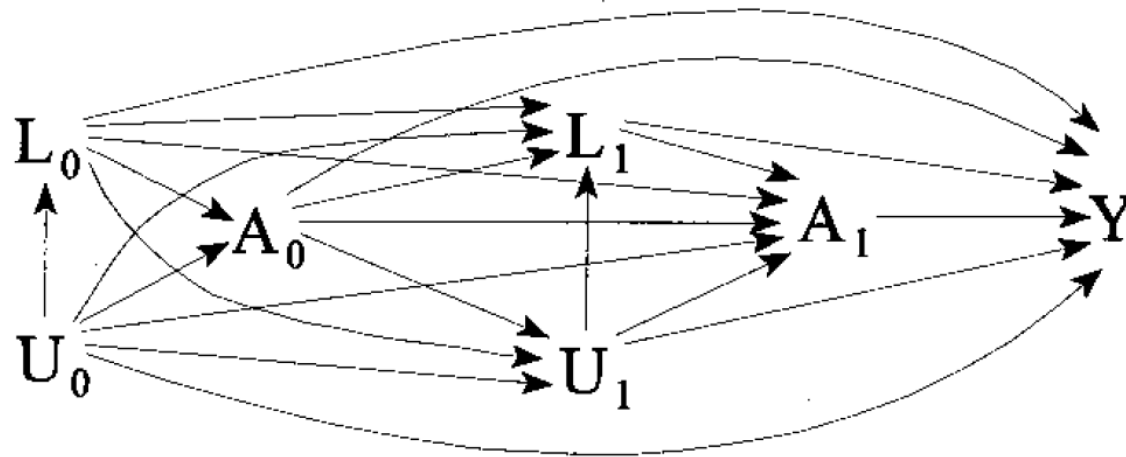
James M. Robins,^{1,2} Miguel Ángel Hernán,¹ and Babette Brumback²

In observational studies with exposures or treatments that vary over time, standard approaches for adjustment of confounding are biased when there exist time-dependent confounders that are also affected by previous treatment. This paper introduces marginal structural models, a new class of

causal models that allow for improved adjustment of confounding in those situations. The parameters of a marginal structural model can be consistently estimated using a new class of estimators, the inverse-probability-of-treatment weighted estimators. (Epidemiology 2000;11:550–560)

Keywords: causality, counterfactuals, epidemiologic methods, longitudinal data, structural models, confounding, intermediate variables

MSM – dynamic exposure schemes



Kausaler Graph für dynamische Exposition (dynamic treatment schemes)

L_i : Beobachtete Variablen zum Zeitpunkt i
 U_i : Nicht beobachtete Variablen zum Zeitpunkt i
 A_i : Behandlung zum Zeitpunkt i
 Y : Relevante Zielgröße am Ende der Studie

Robins, Hernan, Brumback (2000) Epidemiology

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- Einfluß auf die Power, Weite des Konfidenzintervalls
 - Modellunsicherheiten
 - Unsicherheit in den gegenfaktischen Beobachtungen
- Durchführung von Meta-Analysen (direkte oder indirekte Vergleiche) nach Adjustierung für Behandlungswechsel
 - Welche Erfahrungen liegen hierzu vor
 - Methodik übertragbar?

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Table IV. Summary of final OS results in the treatment naive population (15 March 2010 cutoff) from an RCT of pazopanib versus placebo in advanced renal cell carcinoma with switching (taken from manufacturer submission to NICE [23, 24]).

Population/method of estimation	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
ITT analysis (log rank/pike estimator)*	1.01	0.72–1.42	0.525
ITT analysis (Cox regression)			
Unadjusted for baseline characteristics	1.027	0.728–1.447	0.8812
Adjusted for baseline characteristics	0.859	0.602–1.223	0.3985
Censoring on crossover or receipt of other anti-cancer therapies (Cox regression)			
Unadjusted for baseline characteristics	0.797	0.493–1.289	0.3553
Adjusted for baseline characteristics	0.640	0.390–1.049	0.0769
IPCW (informative censoring defined as crossover to pazopanib or receipt of other anti-cancer therapy)			
Adjusted for baseline characteristics	0.642	0.266–1.248	0.160†
RPSFT method unweighted			
Unadjusted for baseline characteristics	NA	NA	NA
Adjusted for baseline characteristics	0.310	0.073–1.715	0.194†
RPSFT method weighted			
Unadjusted	0.501	0.136–2.348	0.548†
No post-study therapy (Log rank/pike estimator) ‡			
No post-study therapy	0.300	0.150–0.620	<0.001
No post-study therapy, excluding subjects still on study therapy	0.380	0.200–0.720	<0.001
Subjects eligible for post-study therapy but chose not to	0.380	0.170–0.820	<0.001

Patients with missing values for the covariates were assigned the mean for the trial population. *p*-values for intention-to-treat (ITT) analyses and rank-preserving structural failure time (RPSFT) method analyses would usually correspond. The reasons for the slight discrepancies here may be due to the use of different models (e.g., covariates, test statistics, and weighting) or bootstrap sampling.

*Not adjusted for baseline characteristics except stratification on baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

†Bootstrap 95% confidence interval and *p*-value.

‡Not adjusted for baseline characteristics.

NA, not available, insufficient information to obtain a unique value of the treatment acceleration factor. IPCW, inverse probability of censoring weighting; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Watkins (2013) *Pharmaceut. Statist.*

Sternberg CN (2013) *European Journal of Cancer*; **49**(6):1287–1296.

Ausmaß des Zusatznutzens

- Adjustierung des Behandlungseffektes
- Möglicher Bias
- Abhängig von Annahmen und Modellen

Biaspotentiale durch Adjustierung

Morden *et al.* *BMC Medical Research Methodology* 2011, **11**:4
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/11/4>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

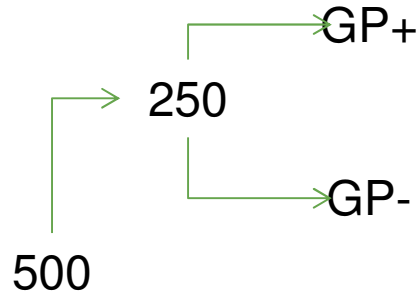
Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study

James P Morden^{1,2*}, Paul C Lambert², Nicholas Latimer³, Keith R Abrams², Allan J Wailoo³

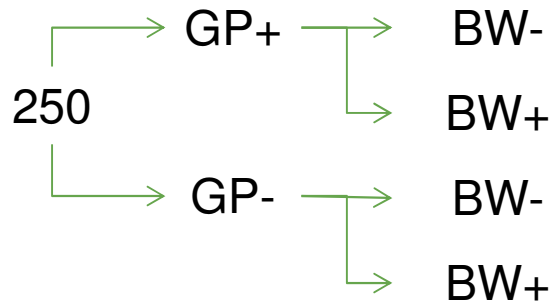
Biaspotentiale durch Adjustierung

Gute Prognose (GP+): Verlängerung des Überlebens um den Faktor 1.2 oder 3
 Behandlungseffekt: HR=0.7 / 0.9
 Anteil von GP+/GP-
 Anteil von prognosespezifischen Behandlungswechslern

Experimentell

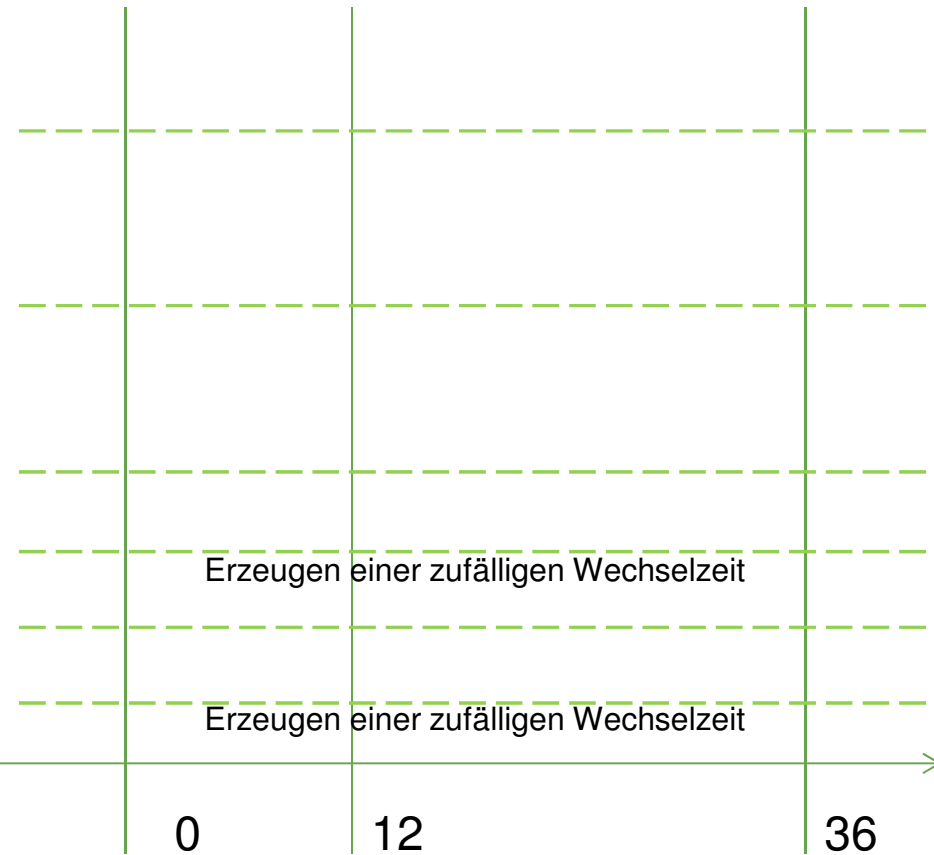


Kontrolle

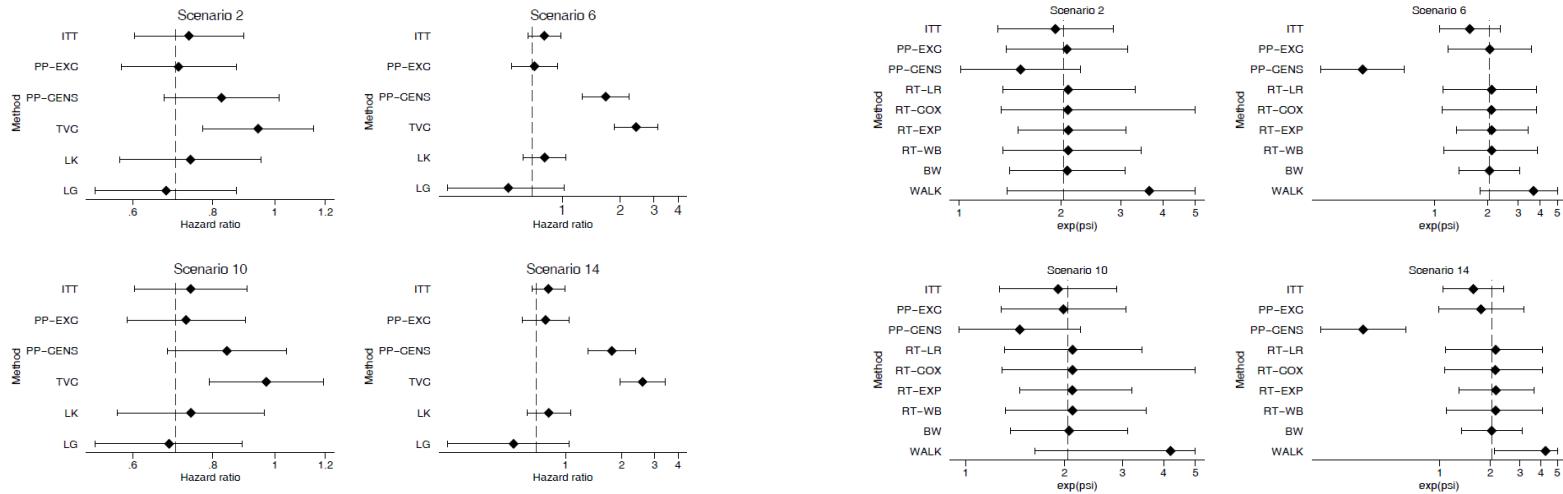


Rekrutierung

Follow-Up



Biaspotentiale durch Adjustierung



Szenario	Behandlungseffekt (HR)	AFT Verbesserung unter GP+	Anteil Wechsler (GP+/GP-)
2	0.7	1.2	15% / 25%
6	0.9	1.2	50% / 75%
10	0.7	3	15% / 25%
14	0.9	3	50% / 75%

Biaspotentiale durch Adjustierung

- **Gemeinsamer Behandlungseffekt:**
 - RPSFTM und IPE verhalten sich gut
 - IPCW verbessert die Schätzungen gegenüber naiven Methoden ist aber schlechter als RPSFTM
- **Hohe Switchinganteile (90% und mehr, 20 Nicht-Wechsler bleiben)**
 - IPWC verhält sich schlecht
- **ITT verhält sich gut, wenn**
 - Behandlungseffekt nicht stark ($0.75 < HR < 1$)
- **Zweistufige Modelle:**
 - SNMs verhalten sich nicht zuverlässig*.
 - Weibull Modell zeigt zufriedenstellendes Verhalten (Weibullmodell steckt ja auch hinter der Simulationsstudie)
 - Falls ein „konstanter Behandlungseffekt“ vorliegt sind RPSFTM überlegen
 - Behandlungswechsel hängt vom Progress ab und es liegt ein *informativer* zweiter Baseline vor, dann sind RPSFTM, IPE und IPWC den Two-stage Modellen unterlegen.

Gesamtschau des Zusatznutzens

- Gesamtschau ist in der Regel eine sehr narrative Aktivität
- Kein objektives, transparentes Vorgehen
- Keine graphischen Verfahren für eine mögliche Gesamtschau
- Gewichtung der Endpunkte für die Gesamtschau
 - Abschwächen des Gewichtes für adjustierte Endpunkte?

Planung einer Analysestrategie - Reporting

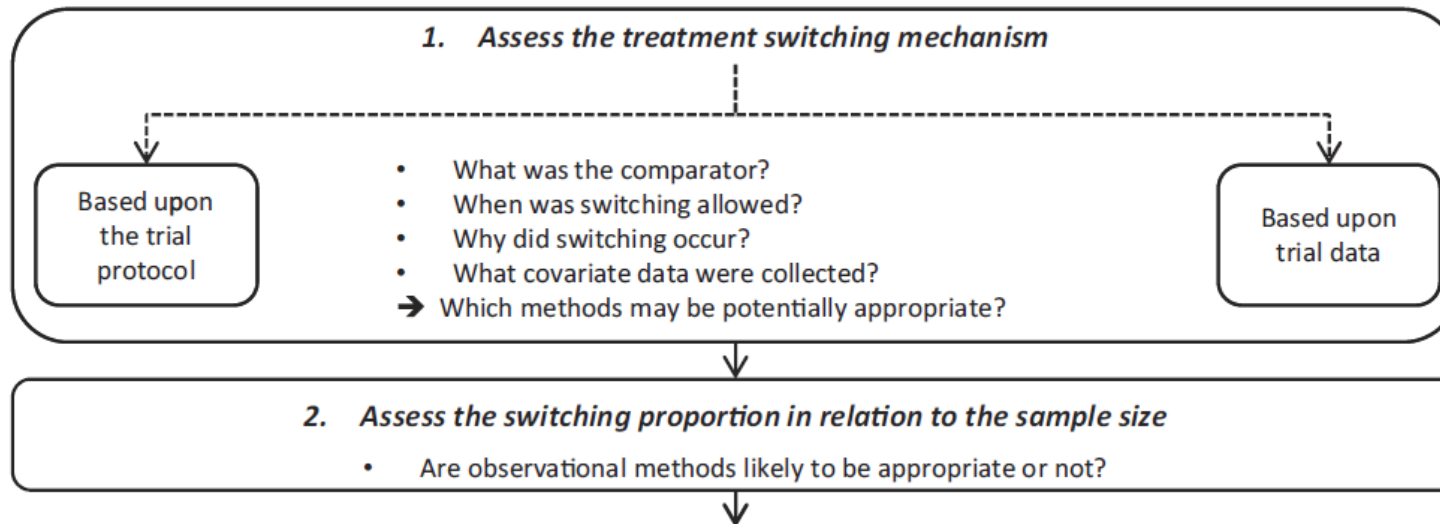
- **Im Voraus spezifizierte Analysestrategie**
 - Primäre Analyse
 - Sensitivitätsanalyse
 - Externe Validierung
- **Robuste Sammlung geeigneter Daten**
 - Prognostische Faktoren für Endpunkte nach Behandlungsbeginn für Kontrollpatienten
- **Klare Beschreibung der durchgeführten Analyse**
 - Angepasste Datenerhebung (no unmeasured confounders)
- **Objektive und umfassende Diskussion der Stärken, Schwächen und Einschränkungen.**
 - Einfluss der Annahmen und verwendeten Modelle
 - Verfügbarkeit von Daten, nachdem Patient den primären Endpunkt erlebt hat.

Adjusting Survival Time Estimates to Account for Treatment Switching in Randomized Controlled Trials—an Economic Evaluation Context: Methods, Limitations, and Recommendations

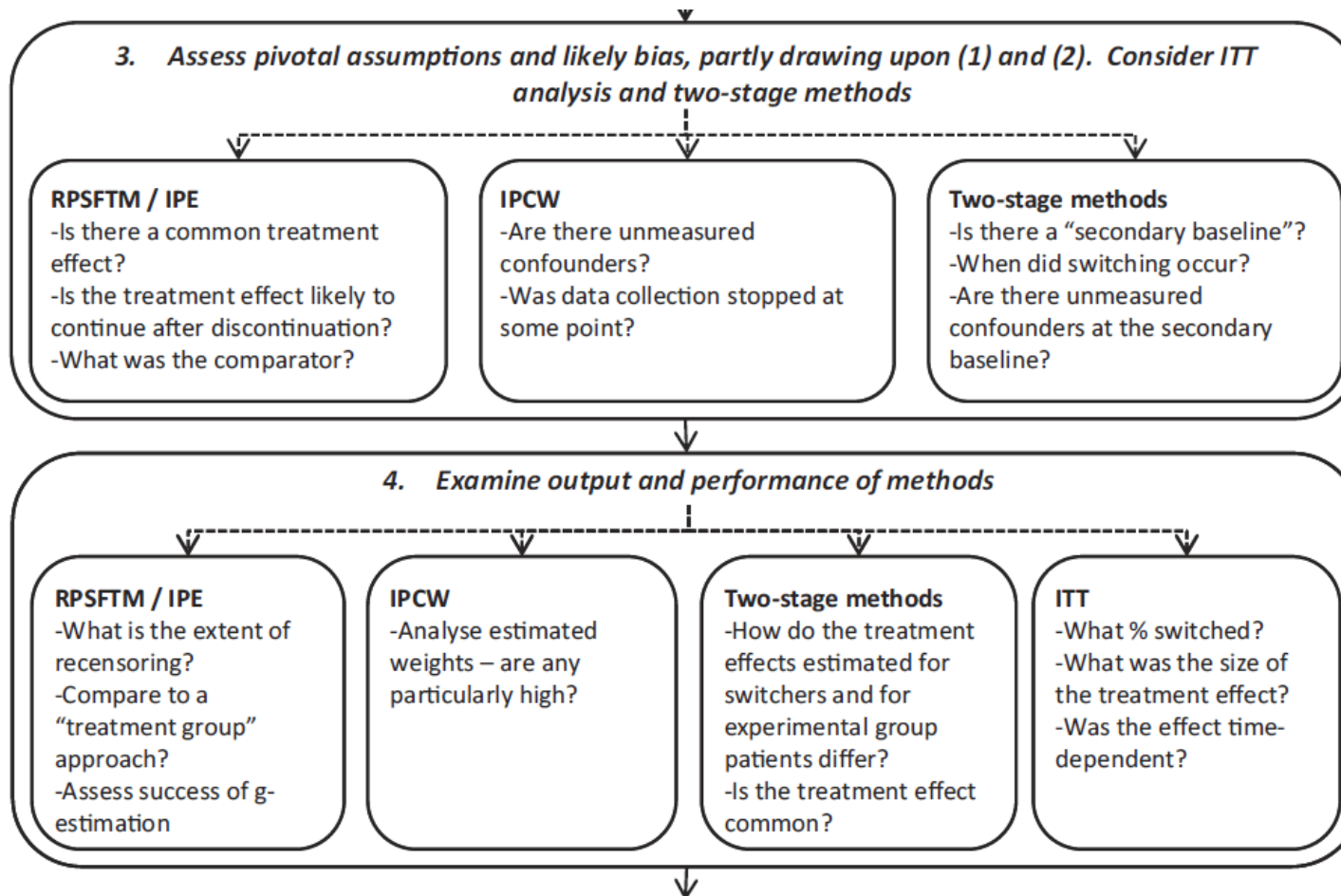
Nicholas R. Latimer, PhD, Keith R. Abrams, PhD, Paul C. Lambert, PhD, Michael J. Crowther, MSc, Allan J. Wailoo, PhD, James P. Morden, MSc, Ron L. Akehurst, MSc, Michael J. Campbell, PhD

Medical Decision Making (2014)

Planung einer Analysestrategie - Reporting

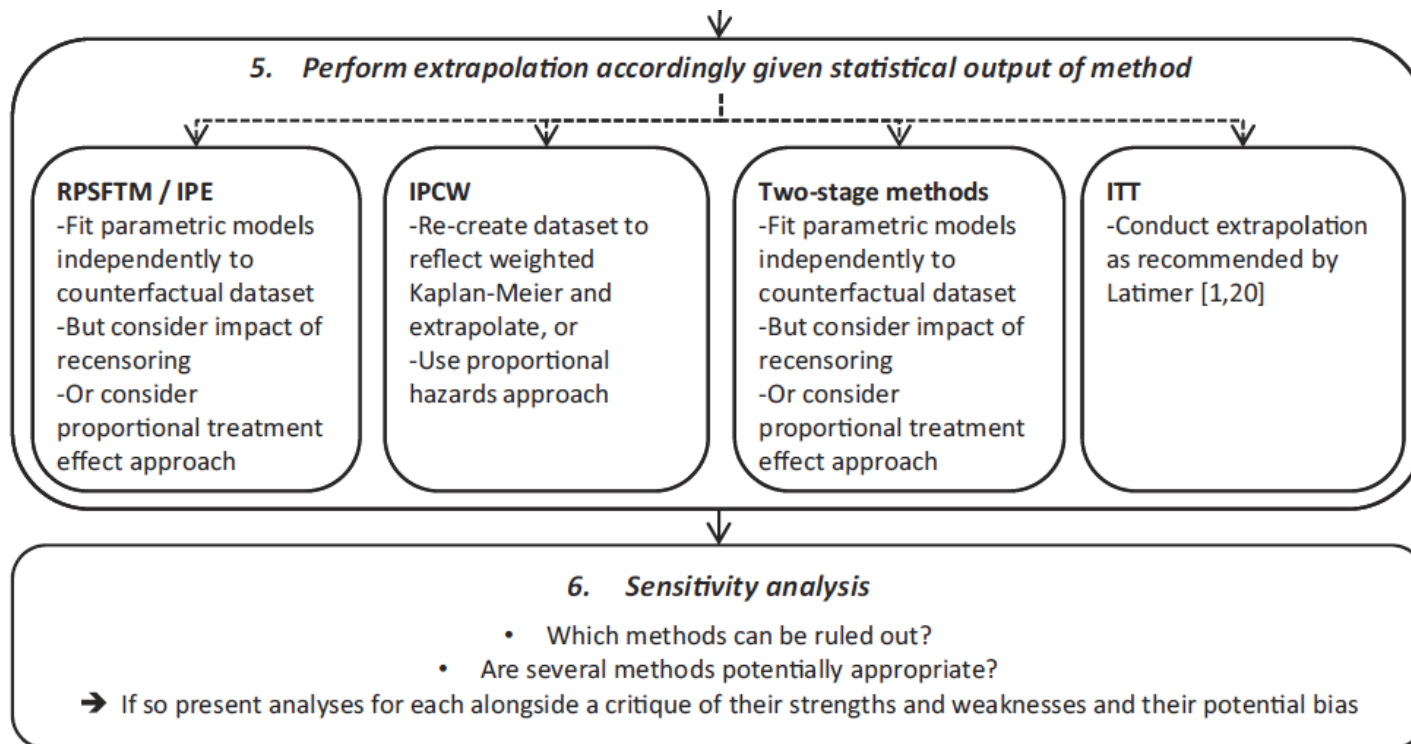


Planung einer Analysestrategie - Reporting



Latimer RN (2014), Medical Decision Making

Planung einer Analysestrategie - Reporting



Latimer RN (2014), Medical Decision Making

Zusammenfassung

- Vorgehen in der Designphase

- Soll ein möglicher Behandlungswechsel im Design berücksichtigt werden?
Sollen in die Studie Strukturen implementiert werden, die eine angemessene Adjustierung bezüglich Behandlungswechsel erlauben?
- Sind objektive Kriterien zum Behandlungswechsel bekannt?
Werden diese verblindet zur gegebenen Behandlung angewendet?
- Sind klinische und biologische Rationale gegeben um eine Adjustierung durchzuführen?
- Protokoll soll mögliche Adjustierungsmethode(n) beschreiben.
- Rechtfertige deren Wahl unter Berücksichtigung deren theoretischen Vorteilen, Beschränkungen und Voraussetzungen unter den Gegebenheiten der spezifischen Studie.
- Implementiere im Protokoll eine Datenerhebung, die eine robuste Implementierung der geplanten Analyse erlaubt
- Welche Daten existieren schon um eine externe Validierung zu ermöglichen.
Validierungsstrategien als Bestandteil des Protokolls.

Zusammenfassung

- Vorgehen bei der Analyse

- Immer eine ITT Analyse präsentieren.
- Annahmen überprüfen
- Sensitivitätsanalysen mit anderen Methoden
- Naive Methoden sollen nicht verwendet werden
- Genaue Beschreibung des Behandlungswechsels (Dosen, Medikamente aus ähnlichen Klassen,...)
- Verwende externe Daten zur Validierung möglichst vieler Aspekte der Adjustierungsstrategie.