

Estimands aus HTA-Sicht – Alter „ITT vs. PP“-Wein in neuen „Strategie“-Schläuchen?

IQWiG im Dialog, 15.6.2018, Köln

Guido Skipka, IQWiG

Agenda

- Alter Wein in neuen Schläuchen?
- Fragestellungen bei HTA
- Randomisierung und Intention-to-treat-Prinzip
- Unterschiedliche Beobachtungsdauern in klinischen Studien
- Erhebung von UE

ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials

- Guideline, Februar 1998
 - Full analysis set: as complete as possible and as close as possible to the intention-to-treat ideal of including all randomised subjects.
 - Exclusions should always be justified.
 - Imputation techniques ... may also be used in an attempt to compensate for missing data.
 - Per protocol set: superiority vs. non-inferiority trials

- Addendum, August 2017 (Draft)
 - Framework: Estimands
 - Strategies:
 - Treatment policy
 - Composite
 - Hypothetical
 - Principal stratum
 - While on treatment

Begriffe

per protocol	Intention-to-treat
while on treatment	treatment policy effect
de jure	de facto
ideal effect	effect in practice
efficacy	effectiveness

HTA und Zulassung

Nutzenbewertung (HTA)	Zulassung
Information für Versorgungsentscheidungen	Voraussetzung für Marktzugang
Bewertung von Nutzen und Schaden neuer Technologien	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel
Vergleich zur aktuellen Standardtherapie	Vergleich zu Komparator (u. U. Placebo)
Patientenrelevante Endpunkte in Gesamtschau	Positives Nutzen/Risiko-Verhältnis
Therapiestrategie	Therapie

→ für HTA-Fragen ist das ITT-Prinzip bzw. die Treatment policy Strategie ausschlaggebend.

Intention-to-treat-Prinzip (ITT)

1. Population: Alle randomisierten Patienten werden berücksichtigt.
2. Zuteilung: Gruppenbildung durch randomisierte Zuteilung.
3. **Nachbeobachtung: Alle Patienten werden unabhängig von möglichen Protokollverletzungen bis zum Studienende nachbeobachtet** (sofern möglich; Umgang mit fehlenden Werten erforderlich).

Leuchs et al., 2017, „Disentangling estimands and the intention-to-treat principle“:

- Unterscheidung zwischen fehlenden Werten, Estimands und ITT-Prinzip.
- ITT-Prinzip ohne Punkt 3.

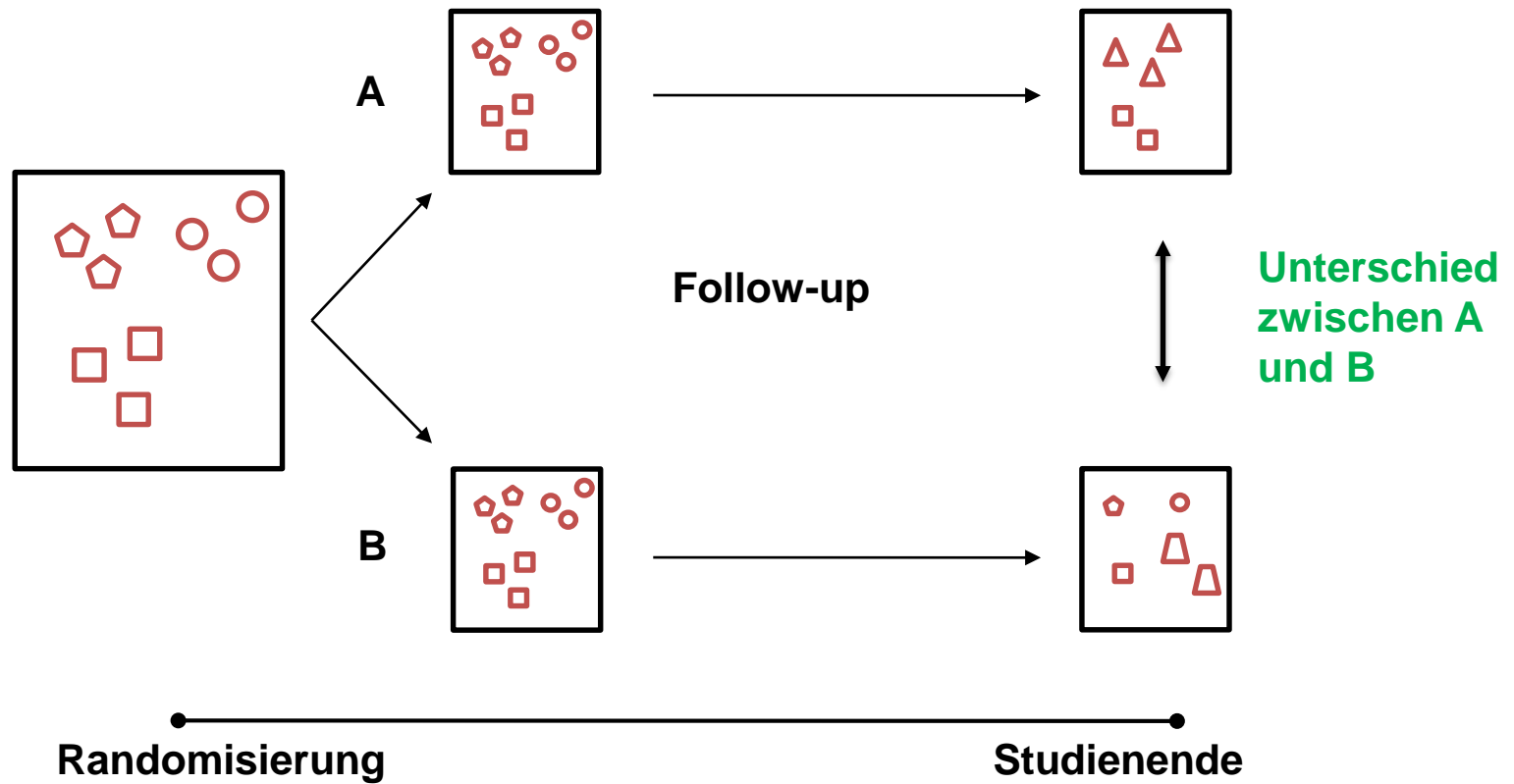
Intention-to-treat-Prinzip (ITT)

- inhaltlich: für HTA-Fragestellungen ausschlaggebend
- methodisch: zur Wahrung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit (Vermeidung von Verzerrungen der Ergebnisse)

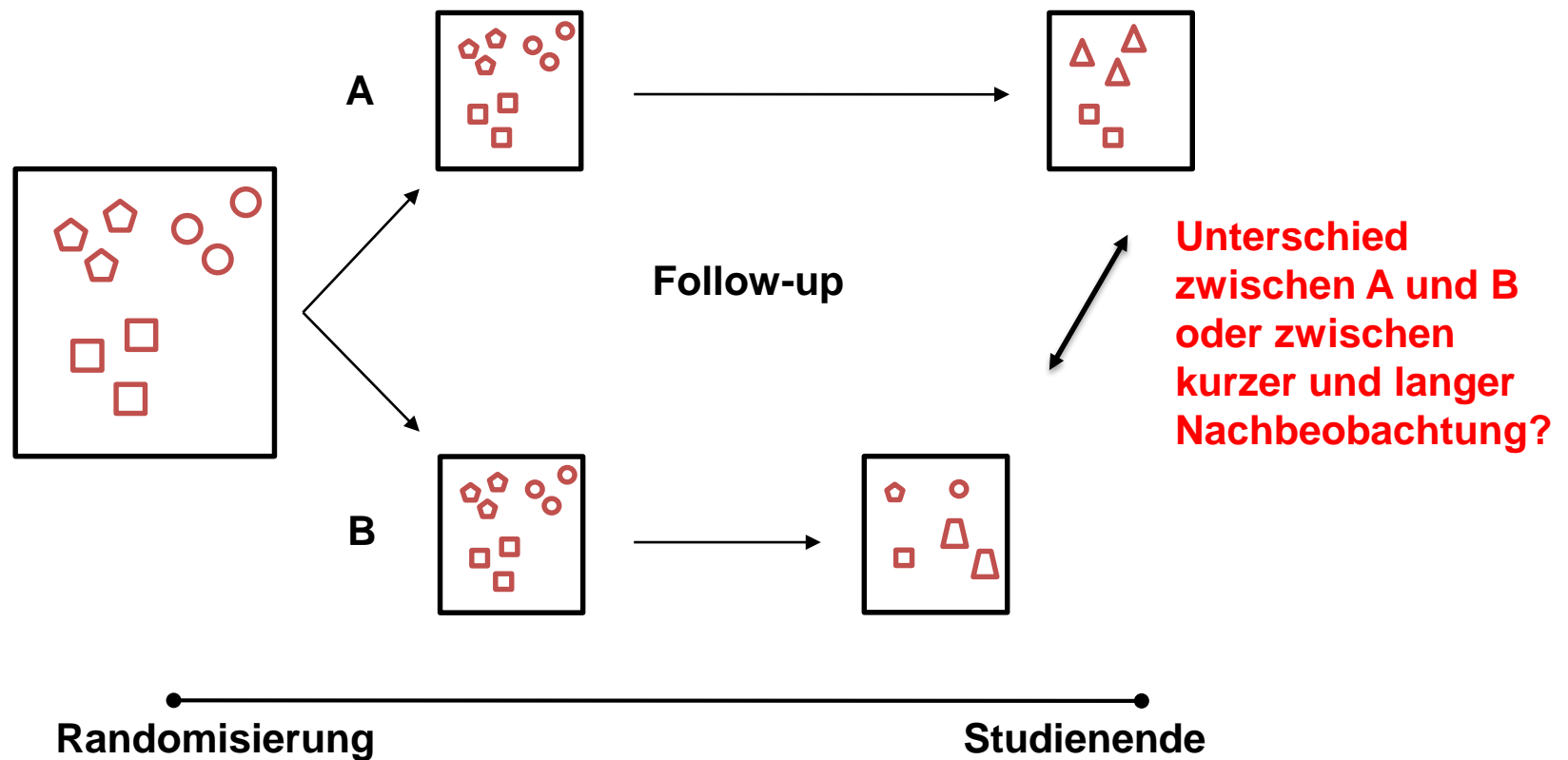
Strategie:

- Treatment policy
- Composite
- Hypothetical
- Principal Stratum
- While on treatment

Studie nach Goldstandard



Studie mit unterschiedlichem Follow-up



Beispiele aus Dossierbewertungen des IQWiG

	Beobachtungszeiten (Mean, Median) + safety follow-up für SUE		
Dossierbewertung	Intervention	Kontrolle	Verhältnis der Beobachtungszeiten
Hepatitis C			
A14-44	8 -12 Wochen + 30 Tage	24, 28 oder 48 Wochen + 30 Tage	23% - 57%
A16-48	12 Wochen + 30 Tage	24 Wochen + 30 Tage	57%
Onkologie			
A14-48 Prostata	16,6 Monate + 28 Tage	4,6 Monate + 28 Tage	31%
A15-17 Lunge	336 + 28 Tage	105 + 28 Tage	37%
A15-33 Melanom	168 + 90 Tage	63 + 90 Tage	59%
A16-04 Mantelzell-Lymphom	14,4 Monate +30 Tage	3,0 Monate + 30 Tage	26%

Unterschiedliche Beobachtungszeiten

Zwischen den Gruppen (innerhalb gleich)

- bedingt durch unterschiedliche Therapiedauern zwischen Intervention und Kontrolle
- Beispiel: Hepatitis C; 12 Wochen vs. 24 Wochen

Innerhalb der Gruppen (ggf. auch zwischen den Gruppen)

- bedingt durch ereignisabhängige Therapiedauern
- Beispiel: Onkologie, Beobachtungsende bei Progression

UE-Erhebung in klinischen Studien

Übliches Vorgehen:

- UEs werden nur bis zum Therapieabbruch oder –wechsel erhoben (+ 30 Tage safety follow-up).
- Auswertungen liegen meist nur als Häufigkeiten vor (Vierfeldertafel)

Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA CHMP, September 2017 (coming into effect on 1 April 2018)

8. Safety

8.2. Safety in the oncology context

In oncology the causality of adverse events in relation to the investigational drug is often difficult to assess due to overlapping symptoms of the underlying malignant disease and toxicity from backbone anticancer therapies, and the problem may be further emphasised by non-randomised study designs. This poses particular challenges to the understanding of an anticancer product's safety profile. Furthermore, it is not uncommon that certain adverse drug reactions are most prominent during the first to second treatment cycle(s), following which tolerance appears to develop. On the other hand there is cumulative toxicity, of consequence mainly to those who have long-term treatment benefit. In these circumstances, cumulative ADR incidences alone do not sufficiently describe a product's safety profile.

Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA, September 2017

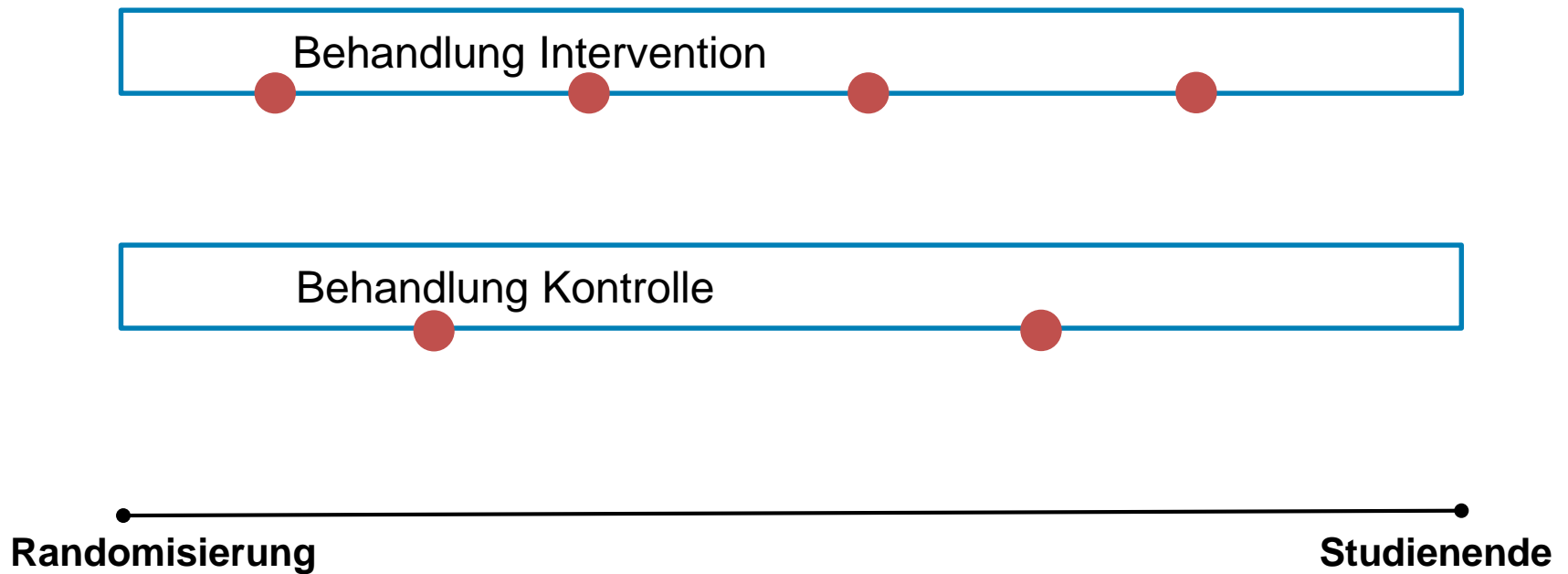
8.3. Study design from a safety perspective

Extended safety data collection

A common problem with comparative studies is when the experimental drug shows substantially improved efficacy and patients therefore stay longer on the experimental arm than on the comparator arm. This introduces a bias by observation time if the collection of AEs is stopped at the time of study drug discontinuation or shortly thereafter. Furthermore, the "real-life" safety consequences of the comparator arm will be underestimated; both in the situation when there are no next-line therapies and the symptoms of disease increase after progression and discontinuation of study-drug, and when next-line therapies are administered with their consequent ADRs. Such post-therapy outcomes, particularly in the study arm with lower efficacy, can be of importance to the benefit-risk assessment by contextualising the risks of the experimental arm.

Extended safety data collection, including off-therapy and on-new therapy, may therefore be included in the study design, even if not chosen as the primary analysis cut-off for safety outcomes. In these designs, patients may not be discontinued from study at progression (unless enrolled in new study by a different sponsor with data exclusivity). This should be considered in particular when maintenance

UE-Erhebung – gleichlange Behandlungsdauern



UE-Erhebung – unterschiedliche Behandlungsdauern ohne Folgetherapien

- UE kann nur während der Therapie oder kurz danach auftreten



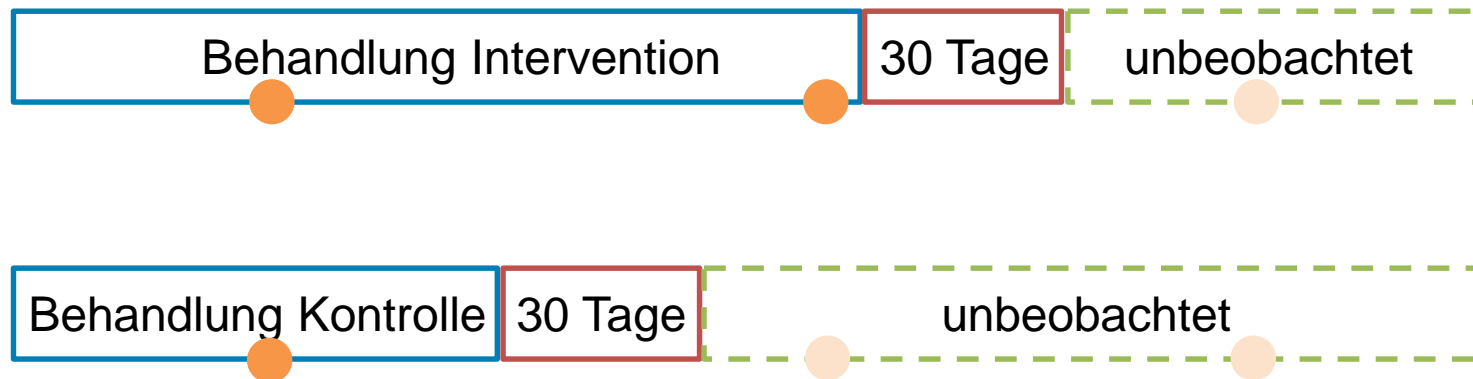
●
Randomisierung

●
Studienende

→ While on treatment strategy interpretierbar

UE-Erhebung – unterschiedliche Behandlungsdauern ohne Folgetherapien

- UE kann zu jeder Zeit während und nach der Therapie auftreten (erkrankungsbedingt)



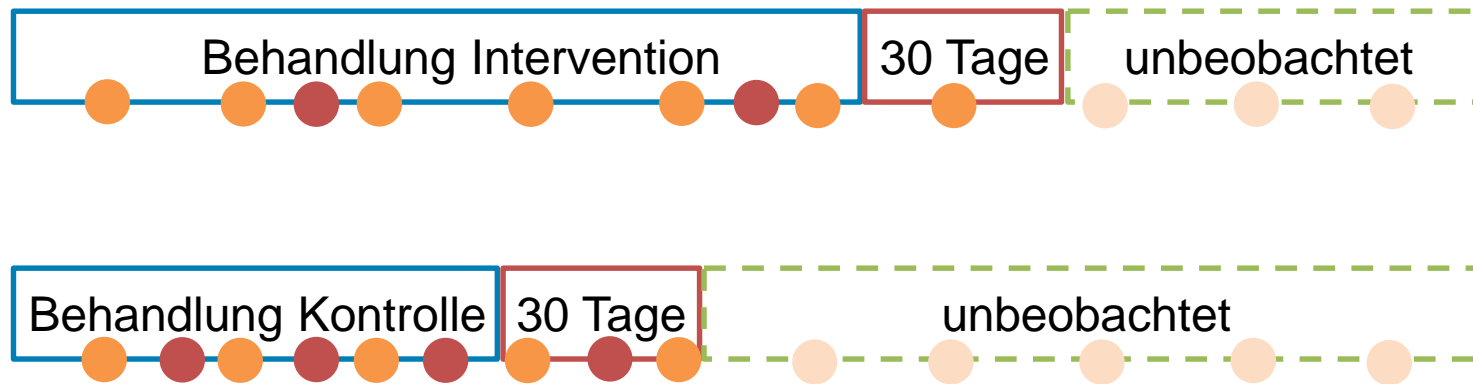
Randomisierung

Studienende

→ While on treatment strategy führt zu verzerrten Ergebnissen

UE-Erhebung – unterschiedliche Behandlungsdauern ohne Folgetherapien

- erkrankungsbedingtes UE (konstanter Hazard)
- therapiebedingtes UE



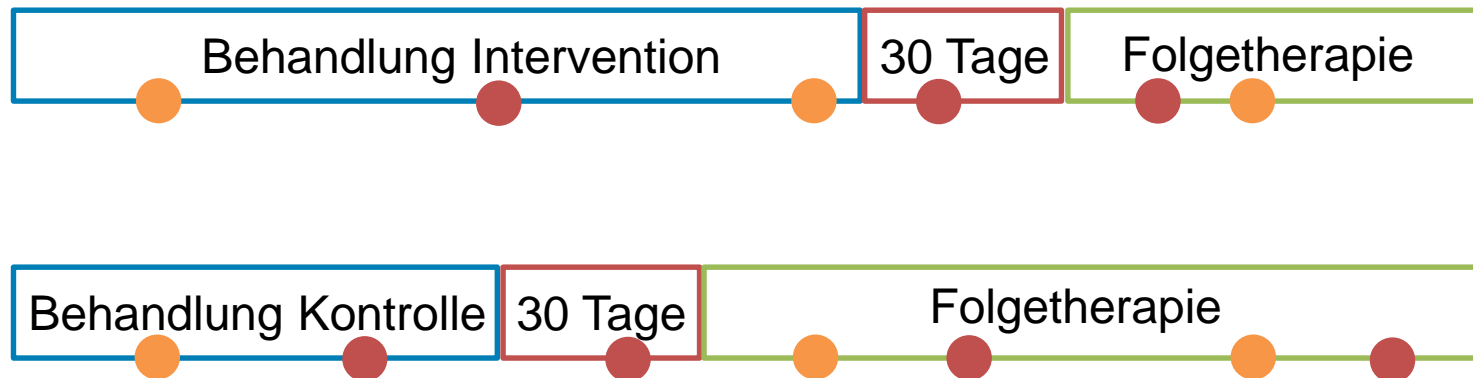
Randomisierung

Studienende

→ While on treatment strategy führt zu verzerrten Ergebnissen

UE-Erhebung – unterschiedliche Behandlungsdauern mit Folgetherapien

- erkrankungsbedingtes UE
- therapiebedingtes UE



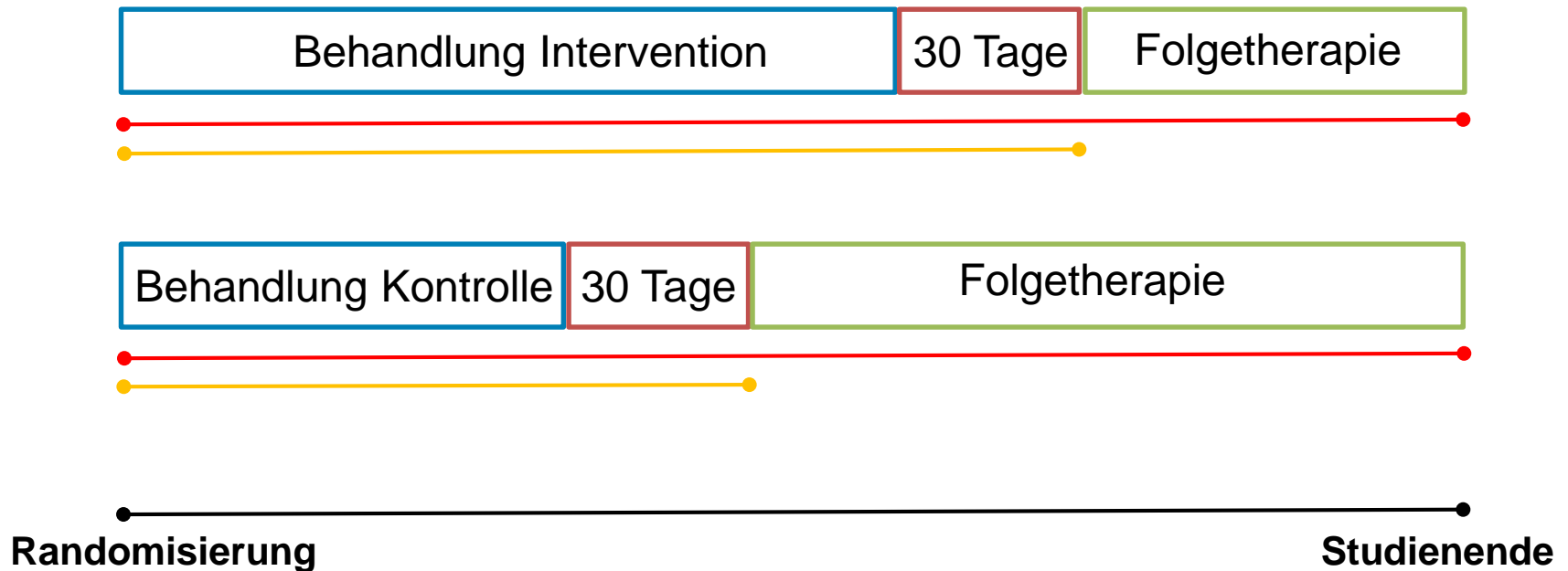
●
Randomisierung

●
Studienende

→ auch UEs unter Folgetherapie relevant

Endpunkterhebung – unterschiedlich zwischen den Endpunkten

- OS-Erhebung
- UE-, QoL-Erhebung



→ Gesamtabwägung schwierig

Unterschiede in der Verteilung der Beobachtungsdauern zwischen den Gruppen

Ursachen:

- bei Therapieende, -abbruch Beendigung der Beobachtung
- unterschiedlich angesetzte Therapiedauern
- informative Zensierungen (z. B. nach Progression)
- konkurrierende Ereignisse

Probleme:

- ITT-Prinzip verletzt → erhöhtes Verzerrungspotenzial
- Interventionsbedingte Unterschiede können nicht vom „Hintergrundrauschen“ abgegrenzt werden
- unfairen Vergleich der Gruppen (Onkologie, SUE, oft zum Nachteil für die Prüfintervention)
- Auswirkungen von Therapieentscheidungen nicht adäquat beurteilbar
- Auswertung mittels Vierfeldertafel nicht adäquat

Empfehlungen aus HTA-Sicht

- Anwendung des ITT-Prinzips (soweit wie möglich)
- Beobachtung aller Patienten bis zum Studienende
- Bereitstellung detaillierter Informationen über Art, Zeitpunkt und Häufigkeit von Beobachtungsabbrüchen vor Studienende
- Auswertung von UE mittels geeigneter statistischen Verfahren

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0
Telefax +49 221 35685-1

info@iqwig.de

www.iqwig.de

www.gesundheitsinformation.de

www.themencheck-medizin.de

Twitter: @iqwig und @iqwig_gi