



## IQWiG im Dialog 2018

### „Estimands – Nützlich für die Nutzenbewertung?“

### Abstracts der Präsentationen



Norbert Benda (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM, Bonn)

## Die Bedeutung von Estimands in der Arzneimittelzulassung

Estimands werden seit wenigen Jahren im Rahmen der Arzneimittelzulassung intensiv und kontrovers diskutiert. Bis vor wenigen Jahren wurden Estimands in der Arzneimittelbewertung nicht thematisiert. Insbesondere das genaue Ziel einer Imputation bzw. Behandlung fehlender Werte und u.a. die Frage, ob die Behandlung fehlender Werte auf Grund eines Studienabbruchs die reale Therapietreue berücksichtigen soll, wurden nicht behandelt. Z.B. wurde eine populäre Analyse mittels eines Gemischten Modells für wiederholte Daten in der Regel so angelegt, dass mangels Daten nach Therapieabbruch nur ein hypothetischer Effekt, der sich ergibt, falls alle Patienten die Behandlung über die betrachtete Dauer einnehmen würden, unverzerrt oder konsistent geschätzt würde. Die Unterscheidung zwischen einem Effekt unter perfekter und unter realer Therapietreue führte nachfolgend zur Diskussion relevanter Estimands in der Arzneimittelzulassung im Allgemeinen.

Dabei werden aber neben dem sogenannten *intercurrent Event* Therapieabbruch auch andere solche Ereignisse betrachtet, wie z.B. die Einnahme einer Notfallmedikation. Während die Forderung der Nachbeobachtung auch nach Auftreten eines *intercurrent Event* (sodass dieses nicht automatisch zum Studienabbruch führt) neu belebt wurde, so bleiben doch in realistischen Szenarien viele offene Fragen bzgl. der Definition primärer Estimands und der nachfolgenden Schätzung offen.

Der Entwurf eines Addendums zur ICH E9 Statistik-Guideline (*ICH E9 (R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials*) stellt einen Rahmen für die Definition und Anwendung relevanter oder zumindest potentieller Estimands in der Arzneimittelzulassung vor.

Der Vortrag diskutiert an Hand der in dem Addendum vorgeschlagenen Estimands in verschiedenen Situationen bei Überlegenheits- und Nichtunterlegenheitsstudien die Relevanz verschiedener Estimands sowie die damit verbundenen Konsequenzen in der Arzneimittelzulassung und illustriert dies an Hand von Beispielen aus unterschiedlichen Indikationsgebieten.

**Heinz Schmidli (Statistical Methodology, Novartis, Basel)**

### **Kausales Denken und Strategien zur Definition des Behandlungseffekts**

Die Richtlinie ICH E9(R1) zu "Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials" hat die Wichtigkeit einer präzisen Definition des Behandlungseffekts (Estimand) betont. In randomisierten kontrollierten klinischen Studien treten oft interkurrente Ereignisse auf wie Einnahme von Notfallmedikation, Absetzen der randomisierten Behandlung, Todesfälle, etc. Die Frage stellt sich dann ob und wie solche interkurrenten Ereignisse im Estimand reflektiert werden sollten. Anhand von Beispielen aus der Praxis werden verschiedene Strategien für die Handhabung unterschiedlicher interkurrenter Ereignisse diskutiert. Dabei wird beachtet, dass Estimands eine kausale Interpretation haben sollten.

**Guido Skipka (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln)**

### **Estimands aus HTA-Sicht: Alter "ITT vs. PP"-Wein in neuen "Strategie"-Schläuchen?**

Der Begriff der Estimands ist in den letzten Jahren entstanden und umfasst unterschiedliche Strategien zur Schätzung von Effekten in Rahmen klinischer Studien. Die Diskussion darüber, wie ein Effekt geschätzt werden sollte, ist allerdings deutlich älter. Die Frage nach dem Umgang mit Protokollverletzungen, Studienabbrüchen und fehlenden Werten beschäftigt die Wissenschaft seit einigen Jahrzehnten. In der ICH E9 Guideline zu den statistischen Prinzipien für klinische Studien wird z. B. zwischen der Intention-to-Treat-Analyse und der Per-Protocol-Analyse unterschieden.

Für HTA-Organisationen wie das IQWiG liefert die Intention-to-Treat-Analyse die relevante und ausschlaggebende Schätzung des Effekts (Unterschied zweier zu vergleichender Interventionen). Abweichungen vom Intention-to-Treat-Prinzip erschweren je nach Deutlichkeit der Abweichungen eine sichere Beantwortung der Forschungsfragen im Rahmen von HTA.

Einige der im Zuge der Diskussion um Estimands propagierte Strategien (z. B. "Hypothetical" oder "While on Treatment") sind zum einen für HTA-Fragestellungen nur bedingt relevant. Zum anderen sind für diese Strategien bisher keine statistischen Verfahren bekannt, die ohne strenge Annahmen zu validen Schätzungen führen, da hier die Randomisierung aufgehoben wird. Begründet werden diese Strategien mit anderen Fragestellungen, insbesondere aber mit der Notwendigkeit einer in der Praxis

funktionierenden Studiendurchführung (z. B. Behandlungswechsel nach Progression). Es ist zu diskutieren, inwieweit vom Intention-to-Treat-Prinzip abgewichen werden kann und sollte, um die praktische Durchführung von klinischen Studien zu gewährleisten und inwieweit andere Strategien bei HTA-Fragestellungen dienlich sein können.

**Jan Beyersmann (Institut für Statistik, Universität Ulm)**

### **Haben wir schon längst aus den Augen verloren, was wir in der Überlebenszeitanalyse schätzen sollten?**

Die Frage nach dem Estimand ist die Frage danach, was zu schätzen ist, und auch, was überhaupt geschätzt werden kann. Die praktische Schwierigkeit sind sogenannte Post-Randomization Events. In der Analyse von Ereigniszeitdaten kommt als weitere Schwierigkeit hinzu, dass die Daten in der Regel unvollständig beobachtet werden (Zensierung), die Nachbeobachtungsdauer variieren kann und die Überlebenszeitanalyse daher auf Hazards basiert. Der Grund ist, dass unter recht allgemeinen Bedingungen an den Zensierungsmechanismus Hazards noch geschätzt werden können. In der Estimand-Debatte führt dies dazu, dass munter (und zu technisch) diskutiert wird, ob Post-Randomization Events zensiert werden können. Die Antwort ist ein klares Jein. In diesem Kontext werden wir argumentieren, dass die Kaplan-Meier-artige Schätzung von Survivalfunktionen überbetont wird und häufig schlicht falsch ist. Zur Illustration betrachten wir gängige Analysen zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung von Diabetespatienten sowie alternative Analysestrategien in einer onkologischen Studie nach Aussprechen eines Clinical Holds durch eine regulatorische Behörde

**Werner Brannath<sup>1</sup>, Vanessa Didelez<sup>2</sup> und Martin Scharpenberg<sup>1</sup>**  
**(Universität Bremen, FB 03, sowie Kompetenzzentrum für klinische Studien Bremen (KKSB)<sup>1</sup> und Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie (BIPS)<sup>2</sup>, Bremen)**

### **Welche wissenschaftlichen Fragen können mit Estimands adressiert werden?**

Das ICH E9 Addendum über Estimands und Sensitivitätsanalysen zielt auf weitreichende Änderung in der statistischen Analyse klinischer Studien. Es stellt das Konzept des "kausalen Estimands" über die

traditionellen Intention-to-Treat- und Per-Protokoll-Prinzipien und eröffnet damit neue und flexiblere Möglichkeiten zum Umgang mit interkurrenten Ereignissen. Das Addendum fokussiert dabei auf fünf grundsätzliche Strategien: "Treatment-Policy", "Composite", "Hypothetical", "Principal Stratum" und "While on Treatment". Der Vortrag beleuchtet die fünf Strategien aus wissenschaftlicher Sicht und zwar in Hinblick auf die Frage, inwieweit die zugehörigen Estimands interpretierbar bzw. operationalisierbar, identifizierbar bzw. schätzbar und verallgemeinerbar sind. Es wird zudem der Frage nachgegangen, welche Strategien und Ansätze den Ansprüchen klinischer Studien und deren Übertragbarkeit in die Praxis (z. B. zur Nutzenbewertung) am ehesten gerecht werden, wobei wir uns dabei nicht nur auf die im Addendum beschriebenen Ansätze und Methoden beschränken möchten.