



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Kausale Inferenz und Estimands in der Arzneimittelzulassung

Dr. Ann-Kristin Leuchs
IQWiG im Dialog 2019
21.06.2019

Disclaimer

- Die in dieser Präsentation geäußerten Ansichten sind die persönlichen Ansichten der Autorin und nicht unbedingt die Ansichten des BfArM oder der EMA.

Wir müssen Entscheidungen treffen

Soll ich
Medikament A
oder B
verschreiben?



Kann ich diese
Behandlung
zulassen?



Hat die
Behandlung
einen
Zusatznutzen?

IQWiG Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Soll ich
Medikament A
oder B
nehmen?



Kausaler Effekt

- Potential Outcomes
 - $Y^{a=1}$: Outcome, wenn Subjekt mit Behandlung $A=1$ startet
 - $Y^{a=0}$: Outcome, wenn Subjekt mit Behandlung $A=0$ startet
- Individueller kausaler Effekt: $Y^{a=1} - Y^{a=0}$
- Populationsbezogener kausaler Effekt: $E(Y^{a=1} - Y^{a=0}) = E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0})$
- In einer ‚idealen‘ randomisierten Studie ist die Austauschbarkeit von aktiver und Kontrollgruppe gegeben, sodass Potential Outcomes basierend auf den Patienten in den einzelnen Studienarmen unverzerrt geschätzt werden können.

$$E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0}) = E(Y|A = 1) - E(Y|A = 0)$$

→ Kausaler Effekt ist der Effekt, den wir in einer adäquat geplanten randomisierten Studie sehen würden.

ICH E9 (R1) Addendum

1. Klare Definition der wissenschaftlichen Fragestellung (des ‚Estimands‘) in Bezug auf relevante interkurrente Ereignisse, die die Interpretation des Behandlungseffektes erschweren
2. Studiendesign und Analyse sollten auf den Estimand abgestimmt sein

→ Klarheit schaffen, Verbessern/Vereinfachen der Kommunikation zwischen verschiedenen Stakeholdern

- Addendum erwähnt mit keinem Wort ‚**kausal**‘ oder ‚**kausaler Effekt**‘
- **Aber:**
 - Grundgedanke ist, dass man kausale Schlüsse ziehen möchte, um fundierte Entscheidungen treffen zu können
 - Framework des Addendums ist abgestimmt auf kausales Denken

Definition eines Estimands

- **Population**
 - Zielpopulation der wissenschaftlichen Fragestellung
- **Behandlung**
 - Behandlungen/Behandlungsstrategien, die von Interesse sind
- **Variable**
 - Relevanter Endpunkt, um wissenschaftliche Fragestellung zu beantworten
 - z.B. HbA1c, Änderung im Vgl. zu Baseline in MADRS
- **Umgang mit interkurrenten Ereignissen**
 - Wie sind die interkurrenten Ereignisse in der wissenschaftlichen Fragestellung abgebildet?
- **Effektmaß**
 - Effektmaß, anhand dessen die Behandlungen verglichen werden
 - z.B. Unterschied in Mittelwerten oder Häufigkeiten

Definition eines Estimands

- **Population**

- Zielpopulation der wissenschaftlichen Fragestellung

- **Behandlung**

- Behandlungen/Behandlungsstrategien

- **Variable**

- Relevanter Endpunkt, um die wissenschaftliche Fragestellung abzubilden
- z.B. HbA1c, Änderung im Körpergewicht

- **Umgang mit interkurrenten Ereignissen**

- Wie sind die interkurrenten Ereignisse in der wissenschaftlichen Fragestellung abgebildet?

- **Effektmaß**

- Effektmaß, anhand dessen die wissenschaftliche Fragestellung beantwortet werden soll
- z.B. Unterschied in Mittelwerten oder Häufigkeiten

Interkurrente Ereignisse

Behandlungsabbruch
Einnahme von Rescue-Medikation
Tod
...

Was als interkurrentes Ereignis angesehen wird, hängt auch von der betrachteten Behandlung bzw. Behandlungsstrategie ab!

Strategien zum Umgang mit interkurrenten Ereignissen

Treatment Policy
Composite
Hypothetical
Principal Stratum
While on treatment

- Randomisierung erzeugt Vergleichbarkeit der Gruppen zu Baseline und soll einen kausalen Link für den Vergleich der Behandlungen gewährleisten
- Die Vergleichbarkeit nach Randomisierung kann durch interkurrente Ereignisse beeinflusst werden, sodass ein kausaler Effekt der „reinen Studienmedikation“ nicht mehr einfach erfassbar ist
- Dennoch bleibt ein kausaler Link zwischen den randomisierten Studienarmen bestehen, sodass weiterhin kausale Schlüsse möglich sind
- Die Interpretierbarkeit dieser kausalen Schlüsse variiert aber je nach Strategie
- D.h. die einzelnen Strategien beantworten unterschiedliche (kausale) Fragestellungen

Treatment Policy I

- **Auftreten des interkurrenten Ereignisses ist irrelevant** und der beobachtete Wert für die Variable wird verwendet unabhängig davon, ob das interkurrente Ereignis aufgetreten ist oder nicht

Randomisierung

$$E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0}) = E(Y|A = 1) - E(Y|A = 0)$$

- $Y^{a=1}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung $A=1$ rand. wird
- $Y^{a=0}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung $A=0$ rand. wird

→ Estimands basierend auf der Treatment-Policy-Strategie können kausal interpretiert werden als:

- Kausaler Effekt mit $A=1$ zu starten im Vergleich zum Starten mit $A=0$
- Kausaler Effekt der Behandlungszuordnung
- Kausaler Effekt der Behandlung ‚ $A=1$ + interkurrentes Ereignis‘ im Vergleich zu ‚ $A=0$ + interkurrentes Ereignis‘

Treatment Policy II

- Jedes mit einer der Treatment-Policy-Strategie behandelte interkurrente Ereignis wird als Teil des interessierenden Behandlungsverlaufs angesehen
- Da interkurrente Ereignisse auch in der Praxis auftreten, steht der Treatment-Policy-Estimand in engem Zusammenhang mit dem zu erwartenden Effekt in der Praxis
- Achtung
 - Externe Validität muss diskutiert werden
 - Sind interkurrente Ereignisse in der Studie mit zu erwartenden interkurrenten Ereignissen in der Praxis vergleichbar?

Treatment Policy III

- Outcome-Daten unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses erfassen
- Wenn Follow-up vollständig ist: Schätzung ohne weitere Annahmen möglich
 - alle Daten fließen in die Auswertung ein und das Auftreten von interkurrenten Ereignissen wird ignoriert
- Wenn Follow-up unvollständig: (starke) Annahmen sind nötig
 - Multiple Imputation unter Berücksichtigung des Behandlungsstatus des Patienten. Zum Beispiel:
 - basierend auf nach interkurrenten Ereignissen gesammelte Daten anderer Patienten
 - basierend auf Daten des Placebo-/Referenzarms
 - ...

Fehlende Werte vermeiden!

Composite I

- Definition einer neuen Variable, sodass das interkurrente Ereignis Teil des Outcomes ist
 - z.B. als Teil eines Responsekriteriums („keine Rescue-Mediaktion + 50%ige Schmerzreduktion)
 - In diesem Fall wird auch berücksichtigt, dass Rescue-Medikation wegen fehlender Wirksamkeit ein unerwünschtes Ereignis ist
- Sinnvolle Strategie, wenn das interkurrente Ereignis an sich ein relevanter Outcome ist
 - z.B. kann die Tatsache, dass ein Patient verstorben ist, viel relevanter sein als jede Beobachtung, die vor dem Tod erfasst wurde

Composite II

- Definition eines neuen Outcomes $Y_{comp.} = g(Y, I)$

 Randomisierung

$$E(Y_{comp}^{a=1}) - E(Y_{comp}^{a=0}) = E(Y_{comp.}|A = 1) - E(Y_{comp.}|A = 0)$$

- $Y_{comp}^{a=1}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung A=1 rand. wird
- $Y_{comp}^{a=0}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung A=0 rand. wird

→ Estimand basierend auf der Composite-Strategie kann direkt kausal interpretiert werden

Composite III

- Da interkurrentes Ereignis selbst Teil des Outcomes ist, sind fehlende Werte nach Auftreten des interkurrenten Ereignisses kein Problem (sie sind nicht relevant)
- Estimand kann i.d.R. ohne zusätzliche Annahmen geschätzt werden
 - Modellierung / Imputation nur nötig, wenn vor dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses Werte fehlen

Hypothetical I

- Behandlungseffekt in einem hypothetischen Szenario, in dem das interkurrente Ereigniss nicht auftritt
 1. ‚Wenn Rescue-Medikation nicht zur Verfügung gestanden hätte‘
 2. ‚Wenn alle Patienten der Behandlung gefolgt wären‘
 3. ...
- hypothetische Szenario muss klar definiert werden und dessen Relevanz gut begründet sein
- Manche hypothetischen Szenarien sind relevanter als andere
 - Wenn Rescue-Medikation in der Studie aus rein ethischen Gründen zur Verfügung gestellt werden muss, kann Szenario 1 relevant sein.
 - Szenario 2 ist im Allgemeinen irrelevant, wenn Toxizität oder Nebenwirkungen ursächlich für Abweichungen von der Behandlung sind

Hypothetical II

Randomisierung

$$E(Y^{a=1, i=0}) - E(Y^{a=0, i=0}) = E(Y^{i=0} | A = 1) - E(Y^{i=0} | A = 0)$$

- $Y^{a=1, i=0}$ = Potential Outcome, wenn Patient zu Behandlung $A=1$ rand. wird und das interk. Ereignis nicht auftritt ($I=0$)
 - $Y^{a=0, i=0}$ = Potential Outcome, wenn Patient zu Behandlung $A=0$ rand. wird und das interk. Ereignis nicht auftritt ($I=0$)
 - $Y^{i=0}$ = Potential Outcome, wenn das interk. Ereignis nicht auftritt ($I=0$)
- In Studie beobachtet für alle Patienten ohne interkurrentes Ereignis
 - In Studie nicht beobachtet für alle Patienten mit interk. Ereignis

→ **Systematische Missing-Data-Problem!** (Potentiell unterschiedlich zwischen Armen)

- Erfasste Werte nach interkurrentem Ereignis sind nicht relevant
- Werte unter dem hypothetischen Szenario sind grundsätzlich nicht beobachtbar, wenn das Ereignis eingetreten ist

Hypothetical III

- Estimands basierend auf der Hypothetical-Strategie können kausal interpretiert werden als:
 - Kausaler Effekt der Behandlung in dem definierten hypothetischen Szenario

Probleme mit Hypothetical-Strategie:

- Hypothetische Szenarien sind oft nicht relevant (zumindest aus Zulassungssicht)
- Aufgrund der systematischen Erzeugung fehlender Werte hängen Schätzer dieser Estimands stark von der Modellierung/Imputation dieser ab

→ diese Annahmen sind nicht überprüfbar

Hypothetical IV

1. ‚Wenn Rescue-Medikation nicht zur Verfügung gestanden hätte‘
 2. ‚Wenn alle Patienten der Behandlung gefolgt wären‘
- Werte nach Auftreten des interkurrenten Ereignisses sind nicht relevant
 - Folglich fehlenden Werte werden oft als Missing-at-Random (MAR) angenommen
 - Mixed Model for Repeated Measurement (MMRM)
 - Multiple Imputation (MI)
 - Inverse Probability Weighting (IPW)
 - ...
 - Sensitivitätsanalysen (üblicherweise: Missing-not-at-Random)
 - Multiple Imputationen basierend auf Referenzdaten
 - Delta-Adjustierung (MAR-basierte MI und Verschlechterung der Imputationen um Delta)
 - Tipping-Point-Analysen
 - ...

Principal Stratum I

- Beschränkung der Population auf die Patienten, für die das interkurrente Ereignis nicht aufgetreten wäre
 - d.h. weder unter Behandlung $A=1$ noch $A=0$

$$E(Y^{a=1} | I^{a=1} = I^{a=0} = 0) - E(Y^{a=0} | I^{a=1} = I^{a=0} = 0)$$
$$= E(Y | A = 1, I^{a=1} = I^{a=0} = 0) - E(Y | A = 0, I^{a=1} = I^{a=0} = 0)$$

↖ **Randomisierung**

- $I^{a=0/1}$ = Auftreten des interkurrenten Ereignisses, wenn Patient zu $A=0/1$ rand. wird

→ Dieser Effekt ist kausal interpretierbar, aber die Population $I^{a=1} = I^{a=0} = 0$ ist nicht direkt identifizierbar

Principal Stratum II

Probleme mit Principal-Stratification-Strategie:

- Nicht verifizierbare Annahmen nötig, um den Effekt im relevanten Stratum zu schätzen
 - Klinische Relevanz des Effektes im Stratum
 - Stratum a priori nicht identifizierbar
 - Welche Indikation lässt man zu?
 - Nutzen-Risiko-Bewertung ist erschwert
 - Sicherheitsprofil in der Gesamtpopulation erfasst
 - Zusätzliche Informationen nötig
 - Nutzen im Stratum
 - W'keit im Stratum zu sein/nicht zu sein
 - Nutzen/Schaden, wenn man nicht im Stratum ist
- Nicht relevant als primärer Estimand für Zulassungsentscheidungen!

Principal Stratum III

- Effekt im dem Stratum der Patienten, für die unter keiner Behandlung ein interkurrentes Ereignis auftreten würde
 - Complier Average Causal Effect
 - Survivor Average Causal Effect
 - Viel Literatur vorhanden
- Im Allgemeinen werden Kovariablen verwendet um auf Stratumzugehörigkeit zu schließen
- Übliche starke Annahmen in diesem Kontext:
 - Es gibt keine Patienten, die nur unter aktiver Behandlung ein interkurrentes Ereignis haben (Monotonicity)
 - Alle Variablen, die Einfluss auf interkurrentes Ereignis haben, sind bekannt
 - ...

While on Treatment I

- Werte der Variable bis zum Zeitpunkt des interkurrenten Ereignisses sind relevant
→ kein fester Zeitpunkt für den Vergleich
- Kann als Definition einer neuen Variable interpretiert werden (longitudinale Daten): $Y_{while} = Y_{t=\max(\{t_i | t_i \leq T_{IE}\})}$

$$E(Y_{while}^{a=1}) - E(Y_{while}^{a=0}) = E(Y_{while} | A = 1) - E(Y_{while} | A = 0)$$

Randomisierung

- Dieser Effekt kann kausal interpretiert werden
- Schätzung in der Regel nicht problematisch (ähnlich zu ‚composite‘)
 - Da interkurrentes Ereignis selbst Teil des Outcomes ist, sind fehlende Werte nach Auftreten des interkurrenten Ereignisses kein Problem
 - Estimand kann ohne zusätzliche Annahmen geschätzt werden, wenn vor dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses keine Werte fehlen

While on Treatment II

$$Y_{while} = Y_{t=\max(\{t_i | t_i \leq T_{IE}\})}$$

Interpretationsproblem!!!

- Zeitpunkt des interkurrenten Ereignisses (T_{IE}) ist Zufallsvariable, deren Verteilung sich zwischen den Armen unterscheiden kann
- Positiver Effekt basierend auf der While-on-Treatment-Strategie nicht gleichbedeutend mit einem tatsächlichen Benefit der Behandlung für Patient!

Zum Beispiel: Tod als interkurrentes Ereignis

- Die Behandlung verbessert den Outcome solange der Patient lebt, aber gleichzeitig verkürzt die Behandlung das Überleben
- Benefit der Behandlung kann nur basierend auf beiden Effekten bewertet werden
 - ‚While Alive‘-Effekt
 - Mortalität

Zusammenfassung

- Estimand Framework des ICH E9 Addendums ist abgestimmt auf kausales Denken, auch wenn das Wort ‚kausal‘ nicht verwendet wird
- Für alle Strategien lassen sich kausale Interpretationen finden (zumindest für longitudinale Daten)
- Strategien unterscheiden sich in Bezug auf
 - Relevanz für Zulassungsentscheidungen
 - Robustheit der Schätzung und die für Schätzung nötigen Annahmen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Biostatistik und spezielle Pharmakokinetik
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Dr. Ann-Kristin Leuchs
Ann-Kristin.Leuchs@bfarm.de
www.bfarm.de
Tel. + (0)228 99 307-3556

Back-up-Folien

Treatment Policy I

- **Auftreten des interkurrenten Ereignisses ist irrelevant** und der beobachtete Wert für die Variable wird verwendet unabhängig davon, ob das interkurrente Ereignis aufgetreten ist oder nicht
- Nur relevant, wenn der Wert der Variable auch trotz des Auftretens des interkurrenten Ereignisses sinnvoll ist
 - Nicht sinnvoll, wenn der Wert der Variable nach dem interkurrenten Ereignis nicht existiert → z.B. nach dem Tod eines Patienten
- Für interkurrente Ereignisse wie „Rescue-Medikation“ wird nicht erfasst, dass diese aufgrund fehlender Wirksamkeit als nötig erachtet wurden

Treatment Policy II

Randomisierung

$$E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0}) = E(Y|A = 1) - E(Y|A = 0)$$

- $Y^{a=1}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung A=1 rand. wird
- $Y^{a=0}$ = Potential Outcome, wenn Subjekt zu Behandlung A=0 rand. wird

→ Estimands basierend auf der Treatment-Policy-Strategie können kausal interpretiert werden als:

- Kausaler Effekt mit A=1 zu starten im Vergleich zum Starten mit A=0
- Kausaler Effekt der Behandlungszuordnung
- Kausaler Effekt der Behandlung ‚A=1 + interkurrentes Ereignis‘ im Vergleich zu ‚A=0 + interkurrentes Ereignis‘

Composite IV

- Komplexere und weniger komplexe Composite-Strategien möglich:
 - Für binäre oder Time-to-Event-Endpunkte sehr einfach zu definieren
 - Ggf. schwer zu interpretieren
 - Ggf. komplexer für stetige Endpunkte, wenn man diese nicht auf ein Response-Kriterium reduzieren möchte
 - Definition des interkurrenten Ereignisses als ‚schlechten‘ Wert des stetigen Outcomes
 - Willkürlich?!
 - Interpretation erschwert?!
 - Nichtparametrische, rangbasierte Verfahren (z.B. Gould)
 - Klinische Relevanz des Effektes muss über andere Wege bewertet werden
 - ‚Trimmed Mean Approach‘

Principal Stratum II

		$I^{a=0}$ (Referenz)	
		0	1
$I^{a=1}$ (aktive Beh.)	0	Nie ein interkurrentes Ereignis	Nur unter Referenz ein interkurrentes Ereignis
	1	Nur unter aktiver Behandlung ein interkurrentes Ereignis	Definitiv ein interkurrentes Ereignis

Effekt in diesem Stratum ist von Interesse

- Stratum nicht identifizierbar basierend auf beobachteten Daten in randomisierter Studie
- Pro Patient entweder $I^{a=0}$ oder $I^{a=1}$ beobachtbar (nie beides)
 - Patient mit $A=1$ ohne interkurrentes Ereignis ($I^{a=1}=0$) gehört zur Kategorie ‚Nie‘ oder ‚Nur unter Referenz‘

Zusammenfassung I

- Estimand Framework des ICH E9 Addendums ist abgestimmt auf kausales Denken, auch wenn das Wort ‚kausal‘ nicht verwendet wird
- Für alle Strategien lassen sich kausale Interpretationen finden (zumindest für longitudinale Daten)
- Strategien unterscheiden sich in Bezug auf die Robustheit der Schätzung und die für die Schätzung nötigen Annahmen
 - Im Idealfall keine zusätzlichen Annahmen für
 - Treatment Policy
 - Composite
 - While on Treatment
 - Systematisches Missing-Data-Problem für Hypothetical-Strategie
→ unverifizierbare Annahmen nötig
 - Für Principal-Stratum-Strategie immer nicht verifizierbare Annahmen nötig

Zusammenfassung II

- Interpretationsprobleme für ‚While on treatment‘ und ‚Principal Stratum‘
→ Selten/Nicht von primärer Relevanz für Zulassung
- Oft ‚Treatment Policy‘ oder ‚Composite‘ von primärer Relevanz für Zulassung
- ‚Hypothetical‘ seltener relevant, es sei denn, interkurrentes Ereignis ist eine Eigenheit der Studie und würde nicht in der klinischen Praxis auftreten
 - Rescue-Medikation aus ethischen Gründen in einer Placebo-kontrollierten Studie
 - Studienbedingte, aber nicht behandlungsbedingte, Abbrüche der Behandlung
 - ...