



# Nicht-randomisierte Auswertungen von Registerdaten zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln (NANA)

Deutscher Kongress für Versorgungsforschung,  
REGINT-Symposium

Maxi Schulz, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für medizinische Statistik



# Projekt NANA

---

- **Ziele:**
  - Beurteilung der Machbarkeit Nicht-randomisierte Auswertungen auf Basis (deutscher) Registerdaten zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln
  - Weiterentwicklung sowohl der Auswertungsmethodik (1) und Nutzbarkeit von Registern für die Bewertung von Interventionseffekten (2)
- **Planung und Durchführung von 10-12 Studien mit "state-of-the-art"-Methodik:**
  1. Identifizierung von Fragestellung und potenziell geeignetem Register
  2. Definition der Target Trial
  3. Identifikation der relevanten Confoundern
  4. Beurteilung der Durchführbarkeit (z. B. Vollzähligkeit der Confounder)
  5. Analyse
  - Gesamter Arbeitsprozess in Masterprotokoll
  - Ausführliche Templates für alle Schritte

# Target-Trial-Emulation-Framework

## 2-Schritte:

1. Formulierung der kausalen Fragestellung in Form des Protokolls einer **hypothetischen** (in der Praxis u.U. weder durchführbar noch ethisch vertretbar) randomisierten Studie (RCT).
2. Explizite Nachbildung der Komponenten dieses Protokolls anhand der Beobachtungsdaten.

	Target Trial	Emulation
Eligibility criteria		
Treatment strategies		
Treatment assignment		
Follow-up period		
Outcomes		
Causal contrast of interest		
Analysis plan		

⇒ Vermeidung von Self-inflected Bias

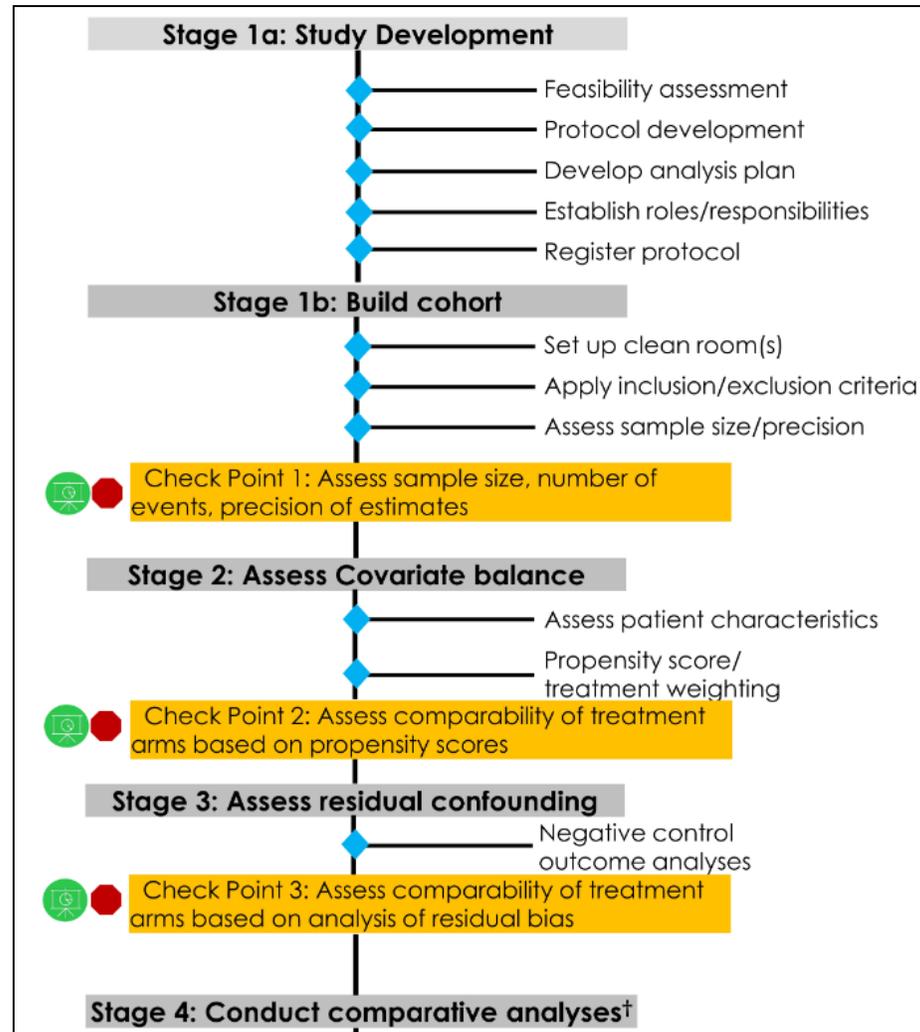
⇒ Objektivierete und transparente Einschätzung des Bias

# Anforderung an Register für Target-Trial-Emulation

---

- Emulation der Fragestellung möglich: Patienten, Intervention, Kontrolle, Endpunkte
- Daten für den notwendigen Effektschätzer z. B. Intention-to-Treat
- Repräsentativ für die Zielpopulation
- Verzerrungsquellen können vermieden werden
  - Confounding Bias: Alle notwendigen Confounder vorhanden
  - Time-related Bias: notwendige Angaben zur exakten Bestimmung der Beobachtungsdauer
  - Bias aufgrund von fehlenden Werten: wenig (systematisch) fehlende Werte, Unterscheidung zwischen wirklich fehlend und nicht aufgetreten

# „Staging and Clean Room“ Konzept



⇒ Replizierbarkeit der Analyse

⇒ Vermeidung von „unnötigen“ Auswertungen

# Target-Trial-Emulation mit Daten des Deutschen Transplantationsregisters

Klinische Fragestellung:

- *Patienten:* Empfänger von Nierentransplantationen von Totspendern
- *Intervention:* Dopamingabe bei Totspende
- *Kontrolle:* Standard care
- *Endpunkte:* Verzögerte Transplantatfunktion, Transplantatversagen



## INFORMATION

# Verbesserte Transplantatfunktion durch Dopamin

### KURZ-GEFASST

Bei gegebener Zustimmung zur Organspende soll nach Abschluss der Hirntoddiagnostik routinemäßig Dopamin in niedriger Dosis (4 µg/kg/min) als Dauerinfusion bis zum Beginn der Kälteperfusion appliziert werden.

# Target Trial Emulation mit Daten des Deutschen Transplantationsregisters

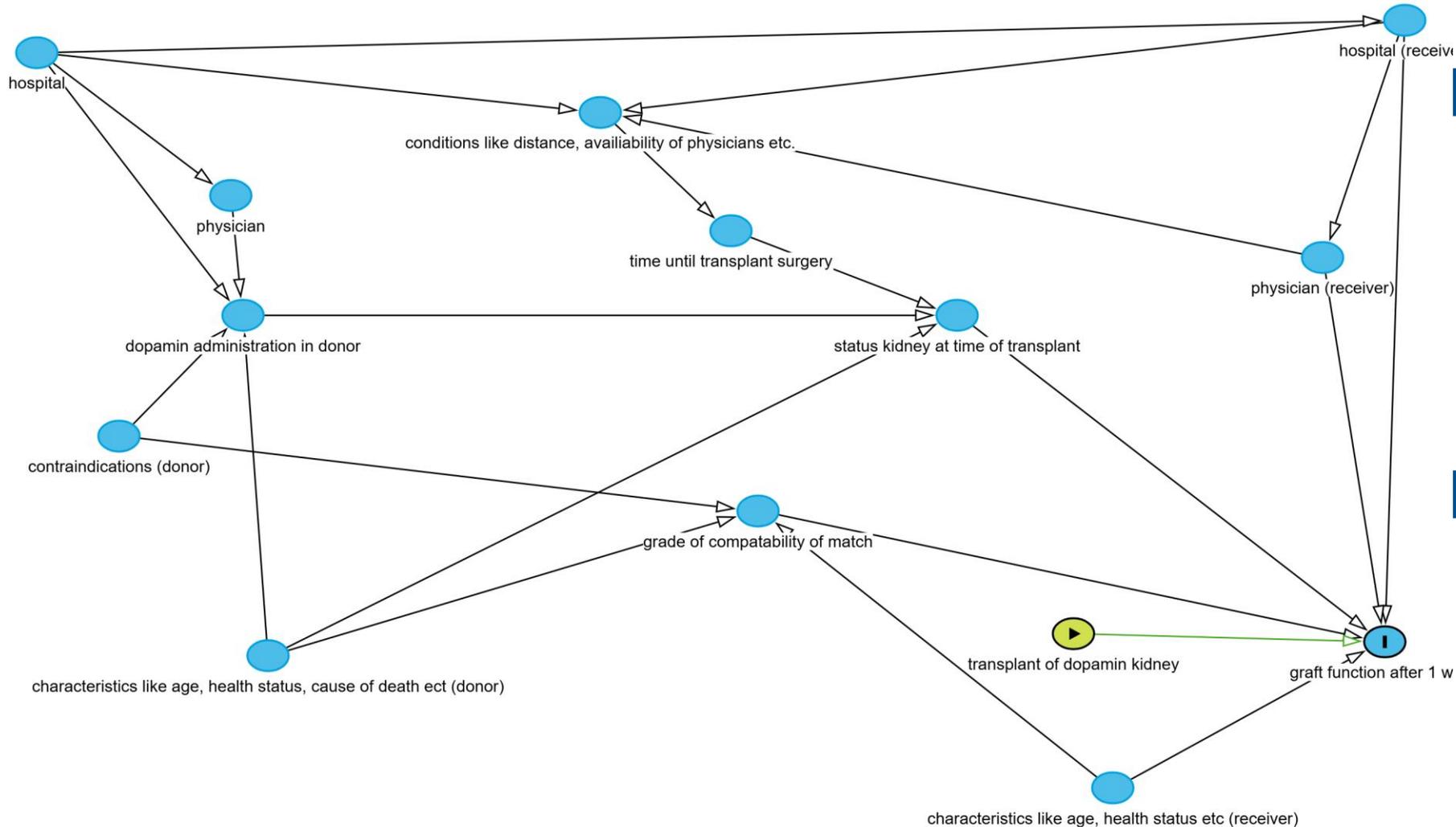
	Pragmatic target trial of interest	Emulation
<b>Population (key inclusion-exclusion criteria):</b>	<p>Inclusion criteria Eligible for inclusion are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult recipients (<math>\geq 18</math> years at the time of transplantation) of isolated first kidney transplants from adult brain-dead organ donors (<math>\geq 18</math> years of age at the time of organ procurement)</li> </ul> <p>Exclusion criteria The following are excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recipients of combined organ transplants involving the kidney and another organ (e.g., pancreas-kidney or liver-kidney transplantation),</li> <li>Recipients of re-transplants</li> <li>Kidneys from donors with severe cardiac comorbidities (e.g., decompensated heart failure, significant coronary artery disease) where dopamine is contraindicated,</li> <li>Kidneys from donors with significant hemodynamic instability (e.g., persistent hypotension or <u>tachyarrhythmias</u> despite volume therapy).</li> </ul>	<p>Inclusion criteria Eligible for inclusion are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adult recipients (<math>\geq 18</math> years at the time of transplantation) of isolated first kidney transplants from adult brain-dead organ donors (<math>\geq 18</math> years of age at the time of organ procurement) in Germany</li> </ul> <p>Exclusion criteria The following are excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recipients of combined organ transplants involving the kidney and another organ (e.g., pancreas-kidney or liver-kidney transplantation),</li> <li>Recipients of re-transplants</li> <li>Kidneys from donors with severe cardiac comorbidities (see addendum for definition) where dopamine is contraindicated,</li> <li>Kidneys from donors with significant hemodynamic instability (see addendum for definition).</li> <li>Kidneys from donors that were explanted outside of Germany</li> </ul>

Keine vorhandene RCT, die nachgebildet wird

Alle Kriterien können nachgebildet werden

Genauere Definitionen notwendig

# Identifikation von Confoundern mithilfe eines DAGs



Identifikation von Confoundern durch eine Entscheidungskette auf mehreren Ebenen (Spender- & Empfängerseitig) komplex

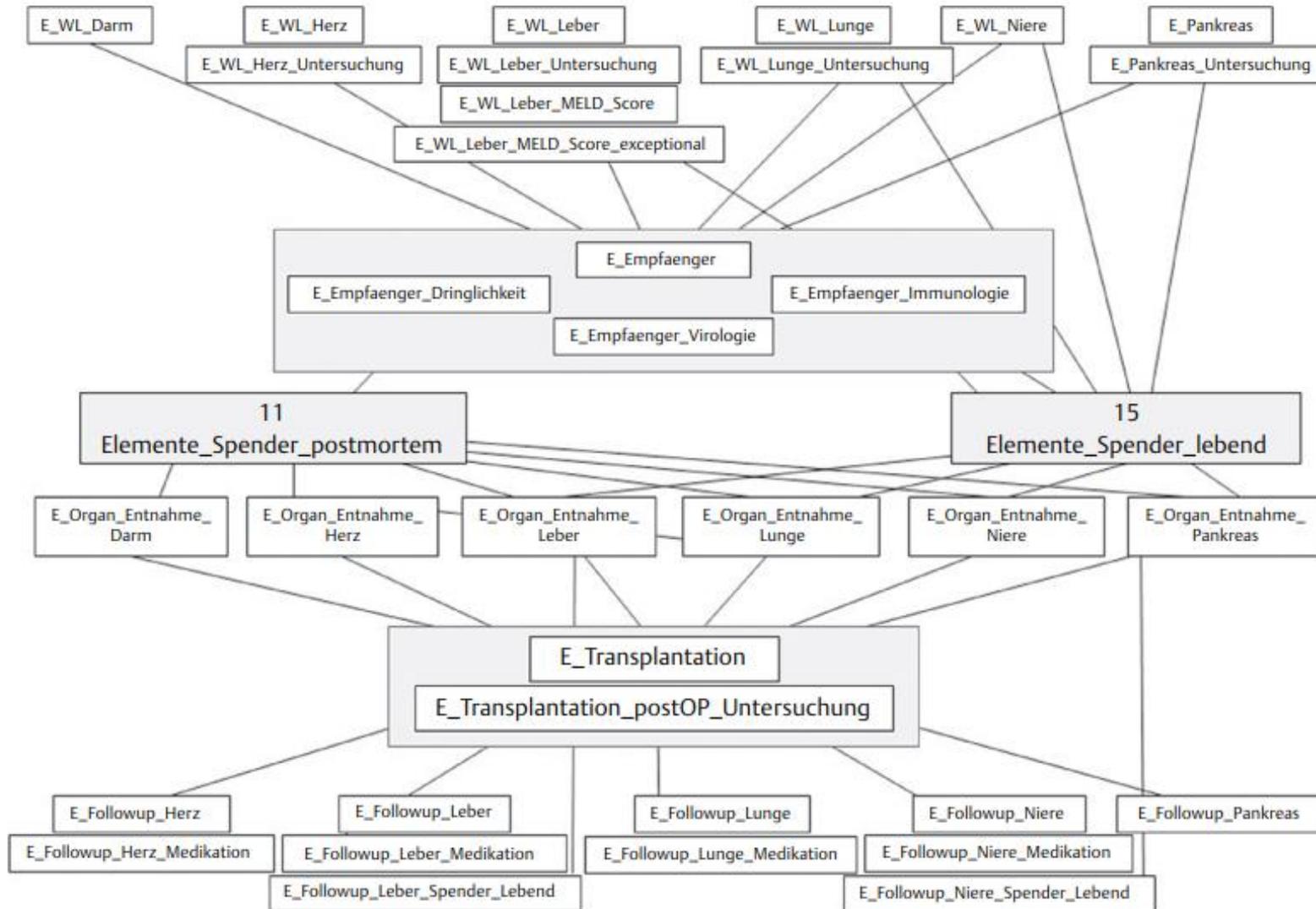


Keine Confounder (Faktoren, die zeitgleich die Behandlungsentscheidung und das Outcome beeinflussen)

# Target-Trail-Emulation mit den vorhandenen Daten

---

- Das Deutsche Transplantationsregister vereint Daten von verschiedenen Datenlieferanten (Eurotransplant, IQTIG, DSO)
  - Vielzahl von Variablen, die das gleiche beinhalten, aber unterschiedliche Befüllungsgrade aufweisen
  - Um bspw. ein Einschlusskriterium zu definieren, müssen mehrere Variablen berücksichtigt werden
  - Wissen zur Dateneingabe ist notwendig, um die Zuverlässigkeit der Daten zu bewerten
- Vielzahl an verschiedenen Datentabellen, die jeweils unterschiedlich aufgebaut sind (z.B. Beobachtungen pro transplantiertes Organ, pro einzelnen Spender, pro Follow-up-Zeitpunkt)
  - Erfordert umfassende Dateninspektion und Datenaufbereitung
- Die Zusammenführung der Daten aus verschiedenen Tabellen (über SpenderNummer, EmpfängerNummer, Transplantnummer) führt häufig zu fehlenden Werten, da nicht alle Beobachtungen einem Spender oder einem Empfänger aus der anderen Tabelle zugeordnet werden können
- Die Definition von Outcome-Variablen wird erschwert, wenn kein eindeutiges Assessment-Window (ein Zeitraum, in dem die Outcome-Variablen gemessen werden) vorhanden ist bzw. nicht dem definierten Assessment-Window entspricht → Erhebungszeitpunkt wichtig



<sup>1</sup>E\_ Element; <sup>2</sup>WL, Warteliste

► **Abb. 1** Darstellung der Elemente und deren Zusammenhang im deutschen Transplantationsregister. Die aufgezeigten Verbindungen ergeben sich aus den klinischen, organisatorischen und zeitlichen Abläufen während Wartezeit, bei Transplantation und im Follow-up. Grau unterlegte Elemente sind organübergreifend angelegt, weiß unterlegte Elemente sind organspezifisch.

Gerd Otto , Klemens Budde , Christoph Bara , Jens Gottlieb, Das Deutsche Transplantationsregister – eine Analyse der Altdaten 2006–2016, in: Gesundheitswesen 2024; 86(10): Seiten 633-639.

# Templates

## Target Trial

<b>Objective:</b>	<b>What do you want to know (in non-technical words)?</b> What knowledge do you need to make a better treatment decision?
<b>Assumed direction of effect:</b>	<b>What do you expect to find out?</b> What is your best guess based on the existing knowledge?
<b>Population (key inclusion-exclusion criteria):</b>	<p><b>Which patients are you interested in?</b> The results of the trial only apply to the included population, so you should describe the relevant patients as precisely as possible.</p> <p>List all patient characteristics in the form of criteria a patient has to fulfill to be included in the trial. Only consider characteristics that <b>are known</b> before the trial begins or that can be measured at the day of recruitment. Apart from this <b>prerequisite</b> you do not need to pay attention to the feasibility of the inclusion</p>

## Intercurrent events

Event during follow-up	might occur in study	ends follow-up	is observable in registry	en observed in registry
Date of outcome (relapse)	yes	no	yes	no
Date of death	yes	yes	yes	yes
Patient drops out of registry	yes	yes	yes	yes
Date of add/switch from intervention	yes	no	yes	no

## Expertenbefragung

Variable	How relevant is this factor to the therapy decision if considered individually?	How strongly do you think this factor, considered individually, influences the relapse rate?
age	1... irrelevant 2... little relevant 3... moderately relevant 4... rather relevant 5... very relevant	1... irrelevant 2... little relevant 3... moderately relevant 4... rather relevant 5... very relevant
sex		
brain MRI lesions at time of therapy decision		
number of T2 lesions		
volume of T2 lesions		

## R-Code

```
# Use rnorm(n) for continuous outcomes and rpois(n, lambda) for
y <- rbinom(10000, 1, 0.5)
```

### Define trials and select the eligible cohort

We allow for a new trial emulation to occur at each day within the defined inclusion period, hereafter referred to as 'trial starts', and identify all individuals v at that day. Individuals will usually be included in many emulations (each day the registry). All emulations are then pooled together while keeping the trial start as

```
{r message = FALSE, warning = FALSE, echo = TRUE, results = "hide"}
#define inclusion period
incl_start<-ymd("2020-07-15")
incl_end<-ymd("2020-07-31")

#loop through all days, include all individuals who were in registry
and pool all emulations together into one dataframe df
dates<-seq.Date(ymd(incl_start), ymd(incl_end), by = "day")
```

## Referenzen

---

Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *American journal of epidemiology*, 183(8), 758-764.

Mathes, T. (2023). Anforderung an die Daten für die Target-Trial-Emulation: Eine Diskussion unter Betrachtung von Patientenregistern. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2024;20:Doc03

Muntner, P., Hernandez, R. K., Kent, S. T., Browning, J. E., Gilbertson, D. T., Hurwitz, K. E., ... & Brookhart, M. A. (2024). Staging and clean room: constructs designed to facilitate transparency and reduce bias in comparative analyses of real-world data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 33(3), e5770.

Otto G., Budde K., Bara C., Gottlieb J. (2024). Das Deutsche Transplantationsregister – eine Analyse der Altdaten 2006–2016. *Gesundheitswesen* 2024; 86(10): Seiten 633-639.