

Warum braucht es präzise Daten ?

Christian Fesl & Dominik Hlauschek

„SCIENCE
FROM THE HEART
OF EUROPE“



Warum braucht es präzise Daten?

Damit man auch wirklich präzise Aussagen treffen kann!

The END

„SCIENCE
FROM THE HEART
OF EUROPE“



Überblick

- Arten und Auswirkungen von unpräzisen Daten
- Beispiele

Arten und Auswirkungen

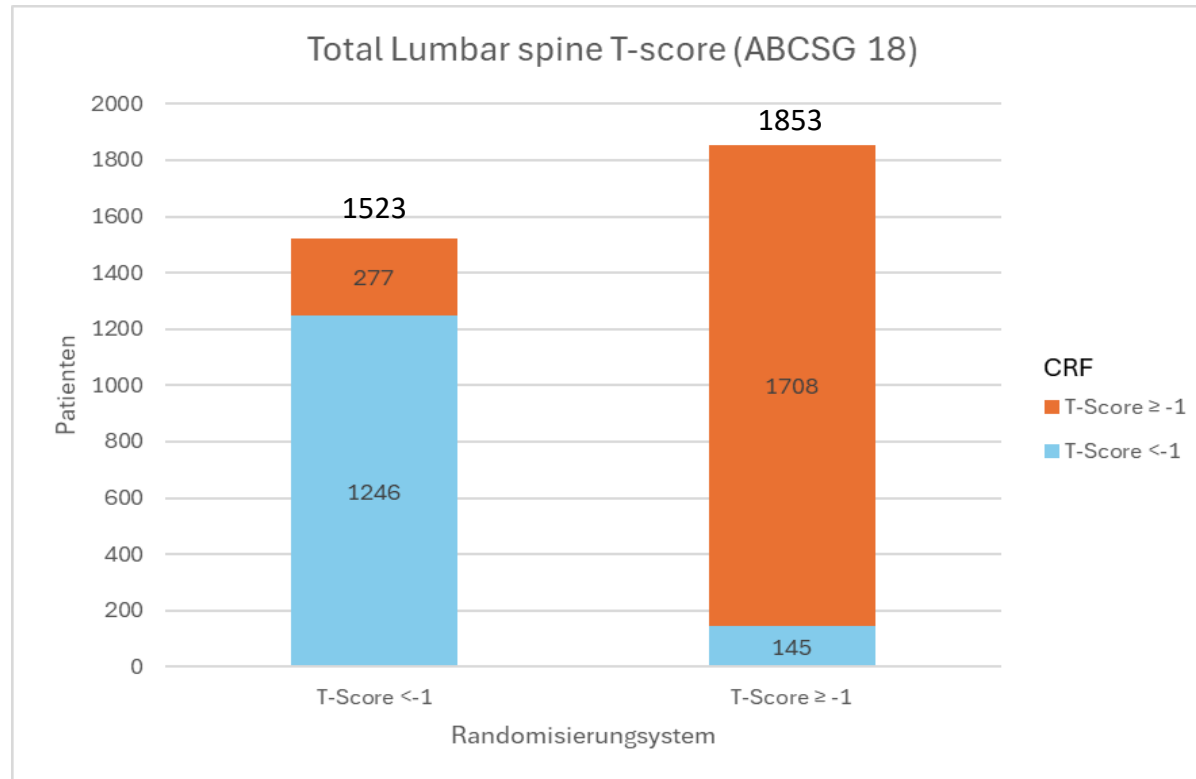
| Arten unpräziser Daten | Auswirkungen auf Efficacy | Auswirkungen auf Safety |
|---|--|---|
| Fehlklassifikation (misclassification) <ul style="list-style-type: none"> Fehler bei der Stratifizierung Fehler bei der Outcome-klassifizierung | <ul style="list-style-type: none"> Ungleiche Verteilungen bei Auswertung Verzerrte Wirksamkeit | <ul style="list-style-type: none"> Verzerrung der Safety Daten |
| Stichprobenverzerrung (selection bias) <ul style="list-style-type: none"> Einschluss von Patient:innen im Widerspruch zu den Ein- und Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> Verzerrte Schätzung für die eigentliche Zielpopulation | <ul style="list-style-type: none"> Erhöhtes Risiko für Patient:innen Verzerrung des Safety-Profiles |
| Fehlende Daten (missing data) <ul style="list-style-type: none"> Patienten –oder Tumorcharakteristika Meßgrößen im Verlauf der Studie (Tumorgröße, Blutparameter etc.) Unvollständige Datumsangaben (partial dates) | <ul style="list-style-type: none"> Ausschluss von Patient:innen aus multivariablen Modellen geringere Power ungenauere Aussagen | <ul style="list-style-type: none"> Probleme bei zeitlichen Zuordnungen von Nebenwirkungen |
| Unzureichende Erfassung (under-reporting) <ul style="list-style-type: none"> Fehlende Outcome-Daten (z.B. von Rezidiven) Fehlende Nebenwirkungsdaten | <ul style="list-style-type: none"> Verfälschte Ergebnisse Verzögerung der Analysen | <ul style="list-style-type: none"> Verfälschte Safety-Profile |

Beispiele aus Studienphasen

- Patienteneinbringung
- Studienverlauf
- Auswertung der Studie

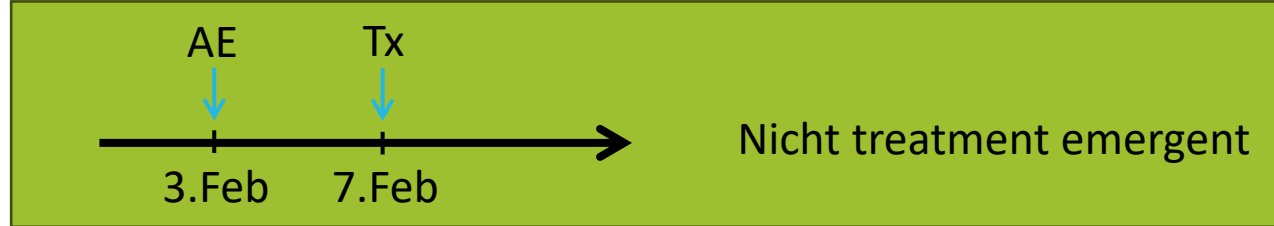
Patienteneinbringung - Stratifizierung

- Beispiel ABCSG 18:
 - Lumbar Spine T-score <-1 vs ≥-1



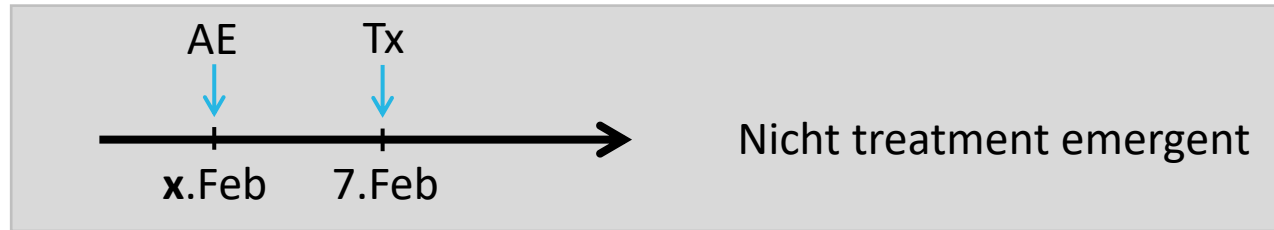
Studienverlauf - Partial Date Beispiel

Realität →

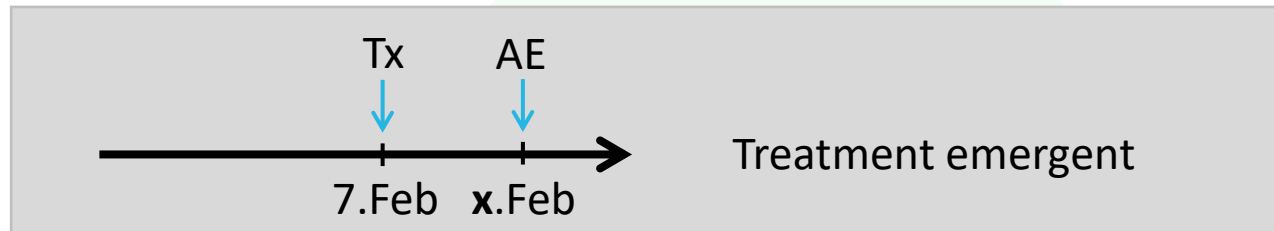


AE = AE start
Tx = Treatment start

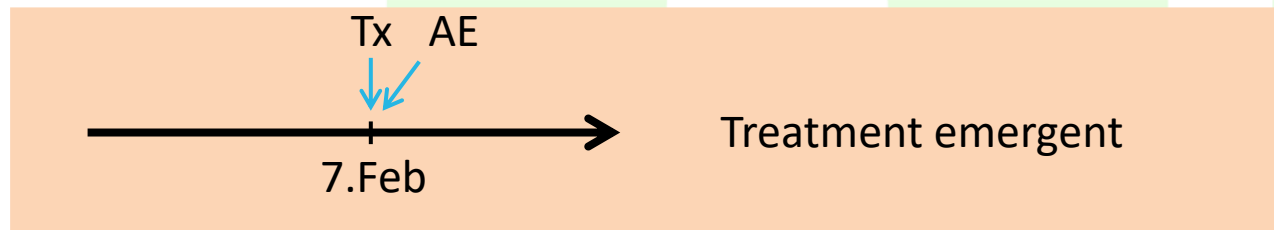
Dokumentation →



Dokumentation →



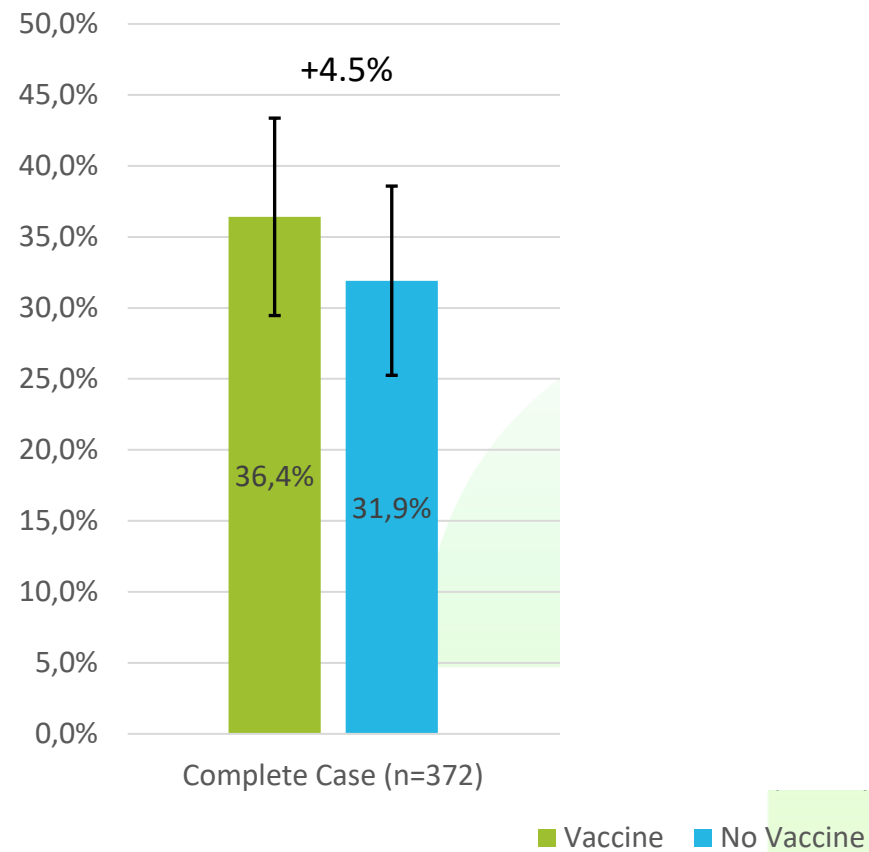
SAP Analyse →



**IDMCs und
Endauswertung
betroffen!**

Auswertung: Efficacy verzerrt?

RCB 0/I rate by Vaccine vs no Vaccine - ABCSG 34



Auswertung: Fehlklassifizierte Events

NEJM
Evidence

Published November 18, 2022

[DOI: 10.1056/EVIDoa2200162](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200162)

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Outcomes of Adjuvant Denosumab in Breast Cancer

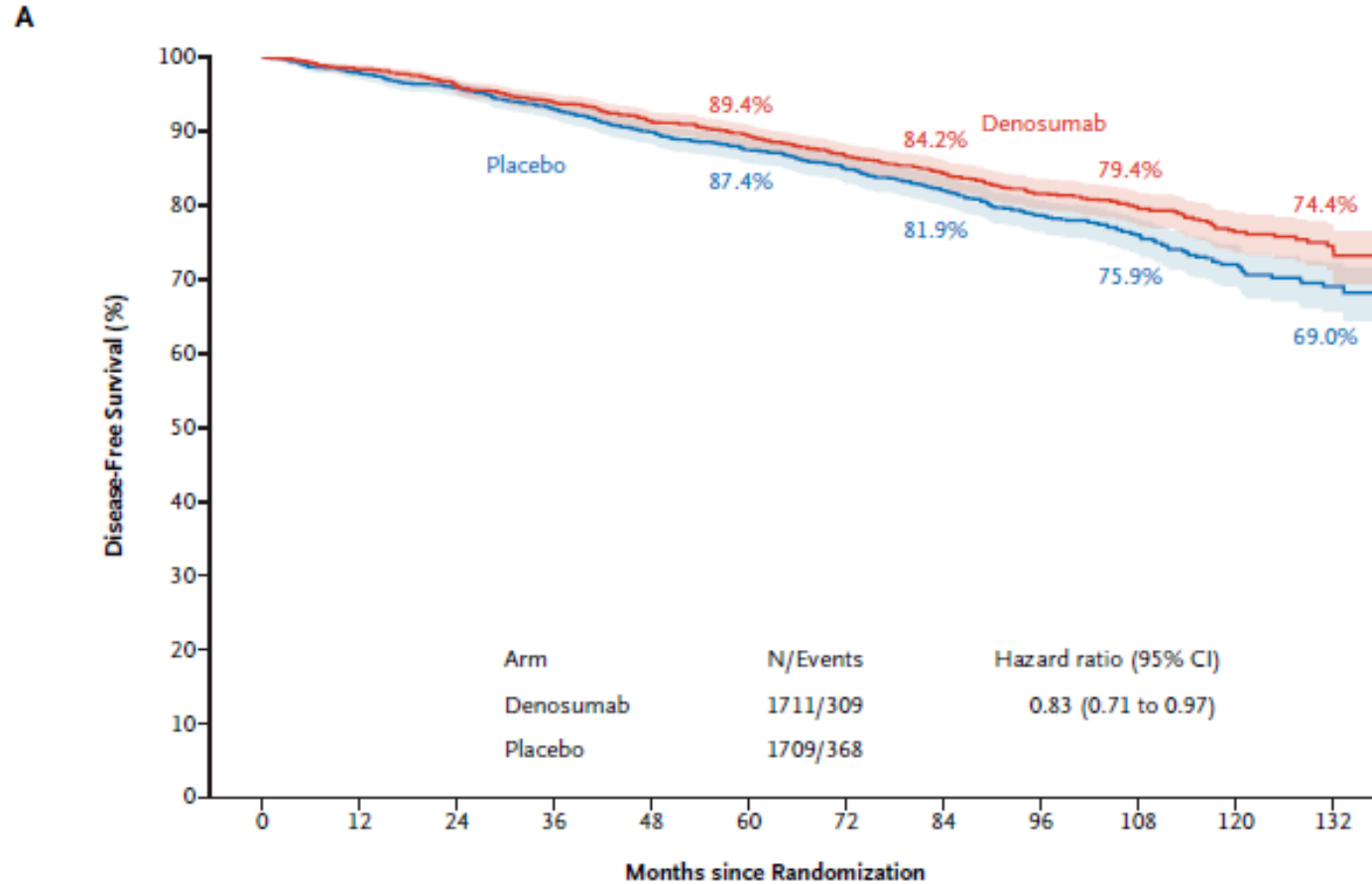
Michael Gnant, M.D.,^{1,2} Sophie Frantal, M.Sc.,² Georg Pfeiler, M.D.,³ Guenther G. Steger, M.D.,⁴ Daniel Egle, M.D.,⁵ Richard Greil, M.D.,⁶ Florian Fitzal, M.D.,⁷ Viktor Wette, M.D.,⁸ Marija Balic, M.D.,⁹ Ferdinand Haslbauer, M.D.,¹⁰ Elisabeth Melbinger-Zeinitzer, M.D.,¹¹ Vesna Bjelic-Radisic, M.D.,^{12,13} Silvia Artner-Matuschek, M.D.,¹⁴ Franz Kainberger, M.D.,¹⁵ Magdalena Ritter, M.D.,⁵ Gabriel Rinnerthaler, M.D.,⁶ Paul Sevelde, M.D.,¹⁶ Jonas Bergh, M.D.,¹⁷ Stephanie Kacerovsky-Strobl, M.D.,^{7,18} Christoph Suppan, M.D.,⁹ Christine Brunner, M.D.,⁵ Christine Deutschmann, M.D.,³ Simon P. Gampenrieder, M.D.,⁶ Hannes Fohler, M.V.M.,² Raimund Jakesz, M.D.,⁷ Christian Fesl, Ph.D.,² Christian Singer, M.D.,³ and the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

DFS – Event type Break Down – ABCSG 18

Table 2. Event Types Contributing to the Disease-Free Survival End Point*

| Event Type | Placebo Every 6 Months (n=1709) | Denosumab 60 mg Every 6 Months (n=1711) | Total (N=3420) |
|--|---------------------------------|---|----------------|
| Any event | 368 (21.5) | 309 (18.1) | 677 (19.8) |
| | +81 | +69 | +150 |
| Invasive locoregional recurrence | 32 (1.9) | 30 (1.8) | 62 (1.8) |
| | +9 | +8 | +17 |
| Invasive contralateral breast carcinoma | 29 (1.7) | 24 (1.4) | 53 (1.6) |
| | +6 | +6 | +12 |
| Ductal carcinoma in situ | 11 (0.6) | 13 (0.8) | 24 (0.7) |
| | +2 | +4 | +6 |
| Distant metastases (from breast cancer), histologically verified | 22 (1.3) | 21 (1.2) | 43 (1.3) |
| | +4 | +2 | +6 |
| Skeleton | 4 (0.2) | 7 (0.4) | 11 (0.3) |
| | +2 | +1 | +3 |
| Other location | 18 (1.1) | 14 (0.8) | 32 (0.9) |
| | +2 | +1 | +3 |
| Distant metastases (from breast cancer), not histologically verified | 63 (3.7) | 64 (3.7) | 127 (3.7) |
| | +9 | +13 | +22 |
| Skeleton | 38 (2.2) | 36 (2.1) | 74 (2.2) |
| | +6 | +12 | +18 |
| Other location | 25 (1.5) | 28 (1.6) | 53 (1.5) |
| | +3 | +1 | +4 |
| Second primary invasive non-breast carcinoma, histologically verified | 127 (7.4) | 101 (5.9) | 228 (6.7) |
| | +27 | +21 | +48 |
| Second primary cancer, not histologically verified | 14 (0.8) | 7 (0.4) | 21 (0.6) |
| | +0 | +2 | +2 |
| Death | 73 (4.3) | 52 (3.0) | 125 (3.7) |
| | +25 | +13 | +38 |

DFS



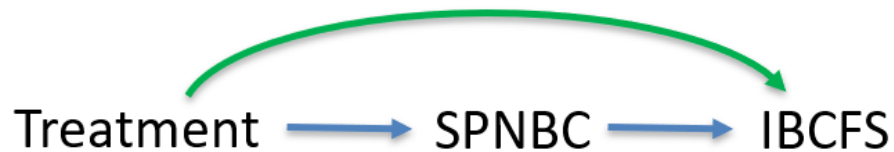
Patients at risk (censored):

| Arm | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 | 132 |
|-----------|----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Placebo | 1709 (0) | 1627 (46) | 1562 (78) | 1489 (104) | 1411 (133) | 1347 (159) | 1210 (257) | 974 (455) | 691 (703) | 461 (913) | 282 (1071) | 111 (1233) |
| Denosumab | 1711 (0) | 1622 (61) | 1551 (96) | 1501 (110) | 1434 (135) | 1380 (160) | 1214 (284) | 942 (526) | 685 (757) | 486 (940) | 284 (1127) | 113 (1293) |

Andere Endpunkte sind betroffen

- Distant Recurrence Free Survival (DRFS)
- Relapse Free Survival (RFS)
- Bone Metastasis Free Survival (BMFS)
- ...
- Neuer STEEP Endpunkt – **Invasive Breast Cancer Free Survival (IBCFS)**
 - Ohne second primary non-breast cancers (SPNBC)

A)



Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEER) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0

Sara M. Tolaney, MD, MPH^{1,2}; Elizabeth Garrett-Mayer, PhD³; Julia White, MD⁴; Victoria S. Blinder, MD⁵; Jared C. Foster, PhD⁶; Laleh Amiri-Kordestani, MD⁷; E. Shelley Hwang, MD, MPH⁸; Judith M. Bliss, MSc⁹; Eileen Rakovitch, MD¹⁰; Jane Perlmutter, PhD, MBA¹¹; Patricia A. Spears, BS¹²; Elizabeth Frank, EdM¹; Nadine M. Tung, MD¹³; Anthony D. Elias, MD¹⁴; David Cameron, MD¹⁵; Neelima Denduluri, MD¹⁶; Ana F. Best, PhD⁶; Angelo DiLeo, MD, PhD¹⁷; Lawrence Baizer, PhD¹⁸; Lynn Pearson Butler, MS¹⁹; Elena Schwartz, PhD¹⁸; Eric P. Winer, MD^{1,2}; and Larissa A. Korde, MD²⁰

Zusammenfassung

- Viele Arten von unpräzisen Daten
 - Fehlende Daten, falsch klassifizierte Daten, Unzureichende Erfassung, ...
 - Verschiedene Studienphasen sind betroffen
 - Patienteneinbringung, während und nach der Studie
 - Auswirkungen sind vielfältig
 - Wirksamkeit und Safety
 - Selection Bias, Misclassification Bias, Underreporting Bias, ...
- Präzise Statistiken → bessere Behandlung für die Patient:Innen

„SCIENCE
FROM THE HEART
OF EUROPE“

