

Estimand实战经验分享

作者：王靖雅
发布日期：2025-06-25
参考项目：1210-329

Content

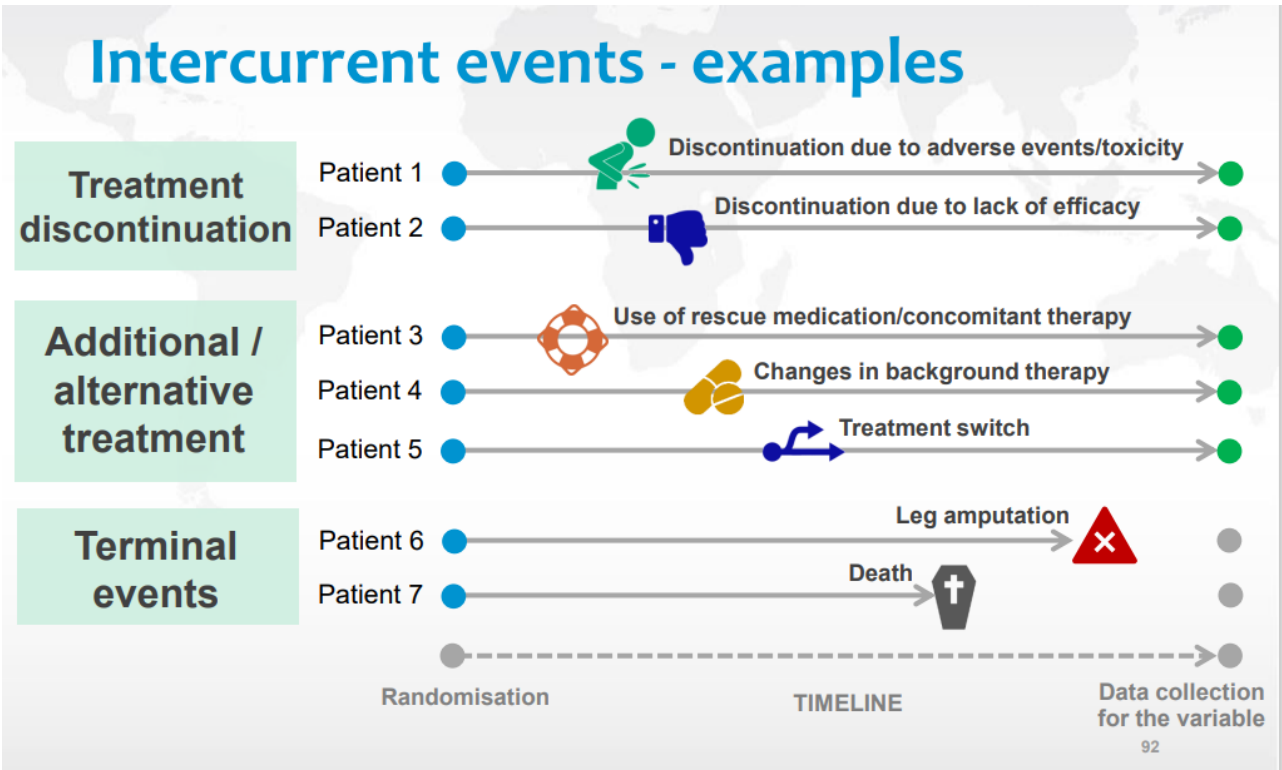
- Estimand基本概念
- 实操案例
 - SAP
 - 建议的SAP中描述
 - ADICE - 伴发事件分析数据集
 - ADTTE
- 参考资料

Estimand基本概念

- 伴发事件：

治疗开始后发生的事件，可影响与临床问题相关的观测结果的解读或存在。

常见种类：终止治疗，其他治疗，终末事件



- 对应解决策略 - 5种策略
- 疗法策略 - 不管是否有伴发事件发生

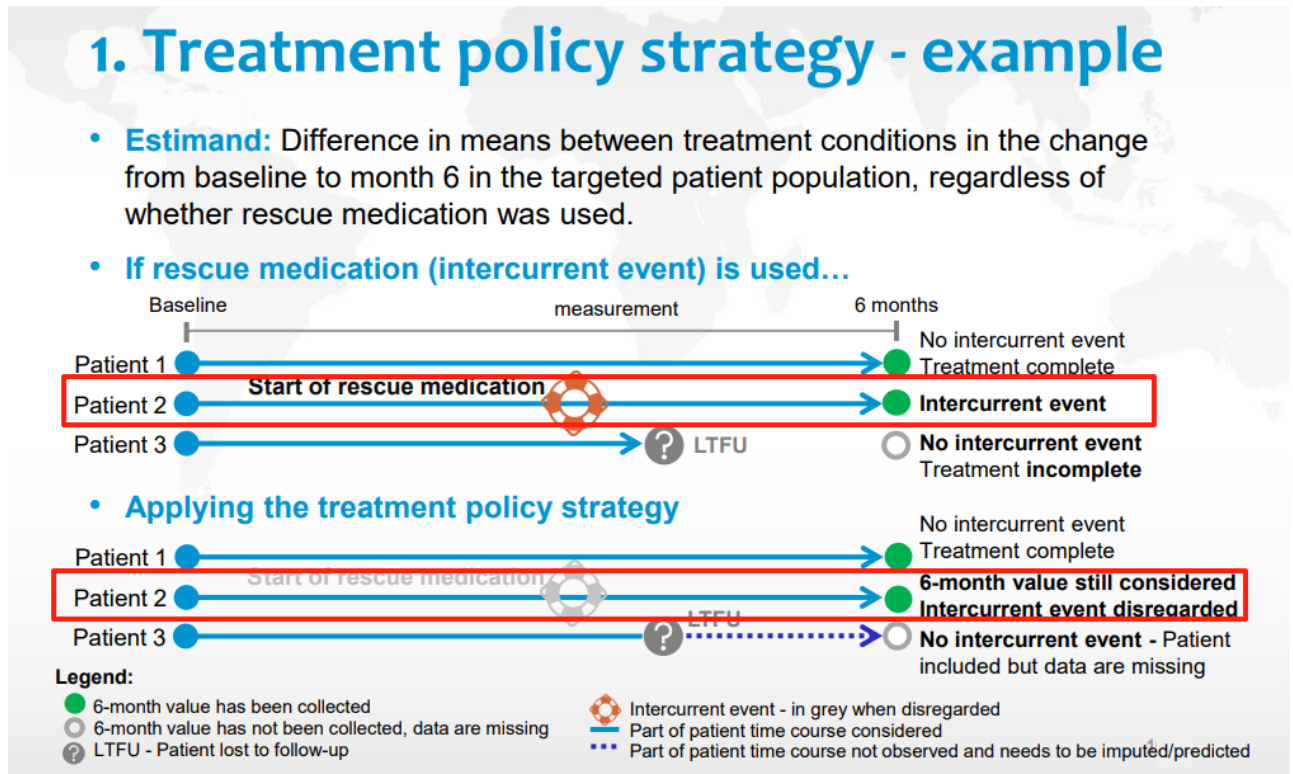
假想策略 - 伴发事件没有发生

复合变量策略 - 在目标变量定义中考虑

在治策略 - 伴发事件发生之前的治疗效应

主层策略 - 通过人群定义

- 疗法策略



接受伴发事件的发生，并视作为正常存在的节点，使用所有的数据进行分析。

- 假想策略

2. Hypothetical strategies - example

- The **estimand** assesses the difference in means between treatment conditions in the change from baseline to month 6 in the targeted patient population, in an alternative, hypothetical setting where rescue medication was not available to patients.

- Applying a hypothetical strategy



Legend:

- 6-month value has been collected and outcome is positive
- No need to collect 6-month value
- Part of patient time course considered

- ... Part of patient time course not observed, may need to be imputed/predicted
- ✗ Intercurrent event hypothetically not present. Time of intercurrent event marks the end of data collection unless it facilitates estimation.

105

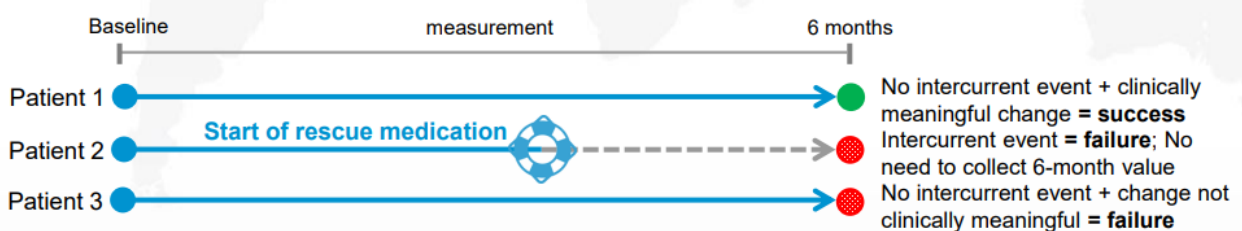
假设没有伴发事件的发生，即从伴发事件节点后的所有信息都缺失了。

- 复合变量策略

3. Composite strategies - example

- The **estimand** assesses the treatment effect based on a clinically meaningful change in the designated measurement in patients who do not take rescue medication.

- Applying a composite strategy (on a categorical scale)



- This is **not the only way** to address intercurrent events using the composite strategy; other ways include trimmed means or quantiles (see next slide).

Legend:

- 6-month value has been collected and outcome is positive
- Outcome is negative regardless of having been collected
- Part of patient time course considered

- Part of patient time course not considered.
- ⊗ Intercurrent event as part of the composite variable. Time of intercurrent event marks the end of data collection.

107

把伴发事件视为一种结果/结局。伴发事件后的信息不重要且不考虑。

实操案例

SAP

2.3. 估计目标(Estimand)

2.3.1. 主要估计目标(Primary Estimand)

2.3.2. 补充估计目标(Supplementary Estimand)

• 主要研究目的1

变量	BICR 基于 RECIST v1.1 评估的 PFS
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	按照疗法策略处理 :提前终止治疗后的肿瘤影像评估数据将用于 PFS 分析
2、进展或死亡前的新抗肿瘤治疗	按照假想策略处理 :PFS 将删失于新抗肿瘤治疗前的最后一次有效肿瘤影像检查日期

• 主要研究目的2

变量	OS
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	按照疗法策略处理 : 提前终止治疗后的随访数据(生存或死亡)也将用于 OS 分析
2、对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗	按照疗法策略处理 :对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗后的随访数据(生存或死亡)也将用于 OS 分析
3、接受其他新抗肿瘤治疗	按照疗法策略处理 :受试者接受新抗肿瘤治疗后的随访数据(生存或死亡)也将用于 OS 分析

• 主要研究目的2的补充估计目标1

变量	同主要估计目标
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	同主要估计目标
2、对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗	按照假想策略处理：假定未接受卡瑞利珠单抗治疗，OS 删失于接受卡瑞利珠单抗治疗开始日期
3、接受其他新抗肿瘤治疗	按照假想策略处理：假定未接受其他新抗肿瘤治疗，OS 删失于接受其他新抗肿瘤治疗开始日期

• 主要研究目的2的补充估计目标2

变量	同主要估计目标
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	同主要估计目标
2、接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以上	按照假想策略处理：假定接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以上，OS 删失于接受免疫检查点抑制剂治疗的开始日期
3、接受其他新抗肿瘤治疗或接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以内	按照疗法策略处理：接受其他新抗肿瘤治疗或接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以内的受试者，之后的随访数据(生存或死亡)也将用于 OS 分析

注意：上述描述中使用的【删失于】不太标准，可能造成处理上的误解和后续ADTTE生成过程中对事件或删失处理的逻辑冗杂。建议使用以下截图中的描述和理解思路。

建议的SAP中描述

研究估计目标



主要估计目标：针对本研究的主要研究目的“评价HRS-8080对比医生选择的治疗在既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的伴有ESR1突变的ER阳性HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者中的无进展生存期（PFS，研究者评估）”建立如下主要估计目标。

主要估计目标的5个属性如下：

- 治疗（处理）：试验组为HRS-8080，对照组为医生选择的治疗（氟维司群，或依西美坦联合依维莫司）；
- 人群：既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的伴有ESR1突变的ER阳性HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者；
- 变量（终点）：研究者评估的PFS（根据RECIST v1.1标准）；
- 伴发事件及其处理策略

伴发事件	处理策略
终止研究治疗	采用疗法策略，即使受试者终止研究治疗，仍继续收集并使用后续数据。
开始后续抗肿瘤治疗（研究者判断疾病进展前）	采用假想策略，开始后续抗肿瘤治疗后的数据不再使用。

- 群体层面汇总：基于分层Cox模型的风险比（HR，试验组对比对照组）。

ADICE - 伴发事件分析数据集

具体思路：

1. 总结上述伴发事件的类型，比如这个项目中包含五类伴发事件：提前终止治疗，接受新抗肿瘤治疗，对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗，接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上，接受其他新抗肿瘤治疗或接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以内
2. 总结估计目标，比如这个项目中：估计目标1，估计目标2，估计目标2的补充估计目标1，估计目标2的补充估计目标2
3. 做了EST01STR，EST02STR，ES02SST1，ES02SST2这四个变量，用来存放对每个不同估计目标中对各个伴发事件的处理策略。
4. 对每个受试者中的伴发事件进行抓取。

```
## 提前终止治疗判断规则
data eot;
set adsl;
  if EOT01STT="已终止";
  if missing(tr02sdt) then eotdt = max(of eotdt01-eotdt06); else eotdt =
max(of eotdt03-eotdt06);
  if eotdt < f_pddth or missing(f_pddth) then PFSEOTFL = "Y";
  if eotdt < dthdt or missing(dthdt) then OSEOTFL = "Y";
  **排除终止治疗原因;
  if missing(tr02sdt) and ^missing(DCTRS01) and (index(DCTRS01, "35") or
index(DCTRS01, "17")) then call missing(PFSEOTFL, OSEOTFL);
  _DCTRS = catx("-", of DCTRS03-DCTRS05);
  if ^missing(_DCTRS) and index(_DCTRS, "6") then call missing(PFSEOTFL,
OSEOTFL);
keep usubjid PFSEOTFL OSEOTFL EOTSTT eotdt dthdt DCTRS01 _DCTRS;
run;

data adice1;
set eot;
```

```
if ^missing(PFSEOTFL) or ^missing(OSEOTFL);
  ATERM = "提前终止治疗";
  ACAT1 = "提前终止治疗";
  ASTDT = eotdt;
  SRCDOM = "ADSL";
  if PFSEOTFL = "Y" then EST01STR = "疗法策略";
  if OSEOTFL = "Y" then do;
    EST02STR = "疗法策略";
    ES02SST1 = "疗法策略";
    ES02SST2 = "疗法策略";
  end;
run;
```

5. 以下为当前案例项目中的使用格式，具体请参考部门Estimand spec规范。

A	B	C	K
Variable Name	Variable Label	Variable LabelCN	
ASEQ	Sequence Number	序号	
ATERM	Analysis Term	分析事件名称	
ACAT1	Analysis Category 1	分析事件分类1	
ASTDT	Analysis Start Date	分析开始日期	
EST01STR	Estimand 01 Handling Strategy	估计目标01处理策略	
EST02STR	Estimand 02 Handling Strategy	估计目标02处理策略	
ES02SST1	Estimand 02 Supplement Handling Strategy	02的补充估计目标1处理策略	
ES02SST2	Estimand 02 Supplement Handling Strategy	02的补充估计目标2处理策略	
SRCDOM	Source Data	原始数据名称	
SRCSEQ	Source Sequence Number	原始数据序号	

ASEQ	SUBJID	ATERM	ACAT1	ASTDT	EST01STR	EST02STR	ES02SST1	ES02SST2	SRCDOM	SRCSEQ
1	03002	对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗	对照组受试者接受卡瑞利珠单抗治疗	2022-07-01		疗法策略	假想策略		ADSL	
2	03002	接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上	接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上	2022-07-01				假想策略	ADSL	
3	03002	接受新抗肿瘤治疗	接受新抗肿瘤治疗	2022-08-31		疗法策略	假想策略		ADCM	1
4	03002	提前终止治疗	提前终止治疗	2022-03-21	疗法策略	疗法策略	疗法策略	疗法策略	ADSL	

注意： 这里呈现的策略为会对估计目标变量造成影响的实际策略，比如截图中，“接受新抗肿瘤治疗”这个伴发事件有发生，但对于主要估计目标1-PFS这个变量来说，并没有发生在PD或死亡的事件前，故EST01STR没有赋值为“假想策略”。

ADTTE

注意： 建议直接调用ADICE中的伴发事件日期。

- 1. 只有疗法策略 - 无需调用ADICE。


```
** -----;  
** OS - 主要估计目标OS;  
** 伴发事件 全疗法策略, 无筛选条件;  
** -----;
```

2. 存在假想策略 - 使用ADICE中的伴发事件日期加入判断或进行cut。

案例1：

变量	BICR 基于 RECIST v1.1 评估的 PFS
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	按照疗法策略处理 :提前终止治疗后的肿瘤影像评估数据将用于 PFS 分析
2、进展或死亡前的新抗肿瘤治疗	按照假想策略处理 :PFS 将删失于新抗肿瘤治疗前的最后一次有效肿瘤影像检查日期

```

** -----;
** PFS_BICR - 基于进展或死亡前的新抗肿瘤治疗前的adrs数据集分析
** PFS将删失于新抗肿瘤治疗前的最后一次有效肿瘤影像检查日期
** 伴发事件 假想策略：接受新抗肿瘤治疗
** -----;

data adrs_birc;
  set adamprt.adrs;
  where paramcd="OVRRESP" and ^missing(avalc) and ^missing(adt) and
PARCAT1="RECIST 1.1";
  if RSEVAL="独立评估员" and RSACPTFL="Y";
run;
proc sql;
  create table adrs_birc_pfs as
  select a.*, b.astdt as f_anti, c.dthdt, c.randdt
  from adrs_birc as a
  left join adamprt.adice(where=(ATERM = "接受新抗肿瘤治疗")) as b on
a.usubjid=b.usubjid
  left join adamprt.adsl as c on a.usubjid=c.usubjid
  having adt <= f_anti or missing(f_anti);
run;
```

案例2：

变量	同主要估计目标
伴发事件及处理策略	
1、提前终止治疗	同主要估计目标
2、接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以上	按照假想策略处理：假定接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以上，OS 删失于接受免疫检查点抑制剂治疗的开始日期
3、接受其他新抗肿瘤治疗或接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以内	按照疗法策略处理：接受其他新抗肿瘤治疗或接受免疫检查点抑制剂治疗累积 2 个月以内的受试者，之后的随访数据(生存或死亡)也将用于 OS 分析

```
** -----;
** OS2 - 补充估计目标OS2;
** 伴发事件 假想策略：接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上;
** -----;

proc sql;
  create table adsl_os2 as
  select a.*, b.astdt as cmflagdt
  from adamprt.adsl(where=(ITTFL="Y")) as a
  left join adamprt.adice(where=(ATERM = "接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上"
and ES02SST2="假想策略")) as b on a.usubjid=b.usubjid;
run;
data adsl_os2_cut;
  set adsl_os2;
  if ^missing(cmflagdt) then do;
    lstalvdt = cmflagdt;
    call missing(dthdt);
  end;
run;

data adtte22;
  set adsl_os2_cut;
  length evntdesc cnsdtdsc paramcd param $200;
  format startdt adt yymmdd10.;
  ** OS;
  paramcd = "OS3"; param="Overall Survival (Months) - Supplementary2";
  if ^missing(dthdt) then do;
    cnsr=0;
    startdt = randdt; adt=dthdt;
    evntdesc="死亡"; evntdesn = 1;
    cnsdtdsc="";
  end;
  else if ^missing(cmflagdt) then do;
    cnsr=1;
```

```
startdt = randdt; adt=cmflagdt;  
evntdesc="接受免疫检查点抑制剂治疗累积2个月以上"; evntdesn = 4;  
cnsdtdsc="接受免疫检查点抑制剂治疗的开始日期";  
end;  
** 其余不重要的代码已省略...;  
run;
```

参考资料

- [SharePoint > Programming Group Meeting > Estimand_Learning](#)
 - [SharePoint > Estimand细节梳理工作组](#)
 - [E9\(R1\) Training Material - Training Module 2.3: Estimands](#)
-