



Warum führen Surrogatendpunkte zu erhöhter Unsicherheit?

Christoph Schürmann



22.06.2012

IQWiG im Dialog



⇒ Wie wird mit der Unsicherheit in der Nutzenbewertung umgegangen?

Christoph Schürmann



22.06.2012

IQWiG im Dialog

Überblick

- I. Definitionen
- II. Einsatz in der Nutzenbewertung
- III. Maße des Zusammenhangs –
Statistische Modelle
- IV. Aussagesicherheit von Validierungsstudien
- V. IQWiG-Vorschlag für die Nutzenbewertung

I.

Definitionen

Historische Definitionen

- “an endpoint in lieu of some other so-called “true“ endpoint“
(Wittes, Lakatos & Probstfield, 1989)
- “an observed variable that relates in some way to the variable of primary interest which we cannot observe conveniently directly“
(Hillis & Seigel, 1989)
- “[when one can define another] more readily measurable endpoint that is sufficiently well correlated (...) to justify its use for a substitute“ .
(Ellenberg & Hamilton, 1989)

6

Definition nach Prentice (1989)

- A surrogate is „a response variable for which a test of the null hypothesis of no relationship to the treatment groups under comparison is also a valid test of the corresponding null hypothesis based on the true endpoint.“

$$f(S|Z) = f(S) \Leftrightarrow f(T|Z) = f(T)$$

S Surrogatendpunkt, Z Behandlung,
T Wahrer Endpunkt, f(.) Verteilung

6

Definitionen in Richtlinien

- “A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical.“
ICH-E9 Statistical Principles (1998)
- “A biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint.“
“A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit.“
Biomarkers Definitions Working Group (2001)

7

Verständnis IQWiG

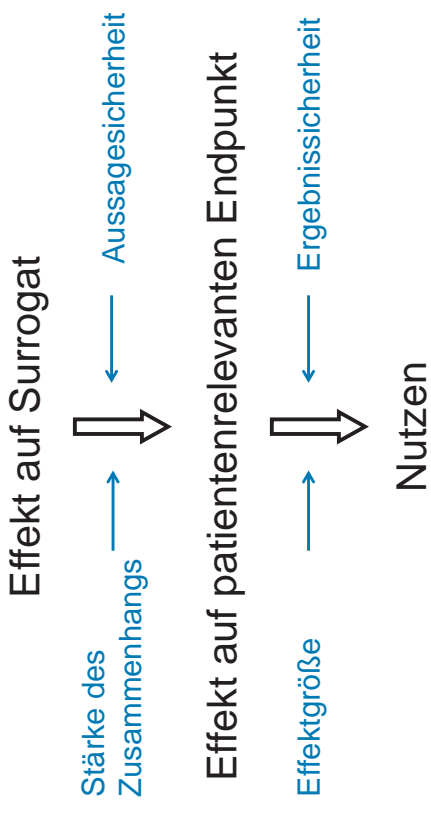
- Surrogatendpunkte (...) als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte (Methoden 4.0, S. 32)
- Berücksichtigung in der Nutzenbewertung falls validiert
- Valide: Effekt auf zu ersetzenden Endpunkt kann durch Effekt auf Surrogatendpunkt in ausreichendem Ausmaß erklärt werden.
- Ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt kann selbst patientenrelevant sein.

8

II. Einsatz in der Nutzenbewertung

9

Bewertung von Interventionen

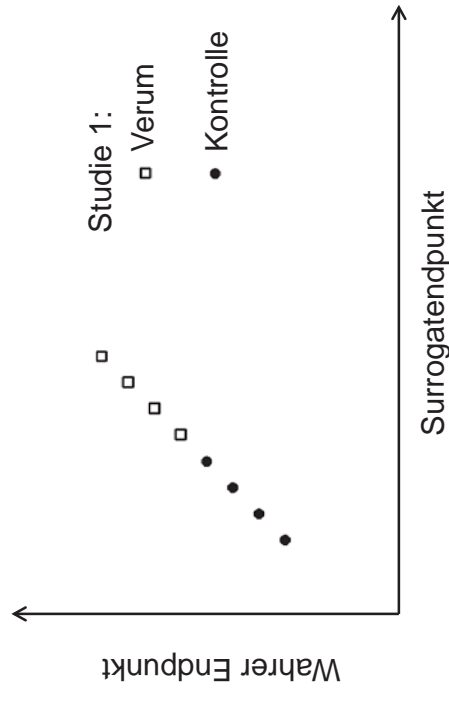


10

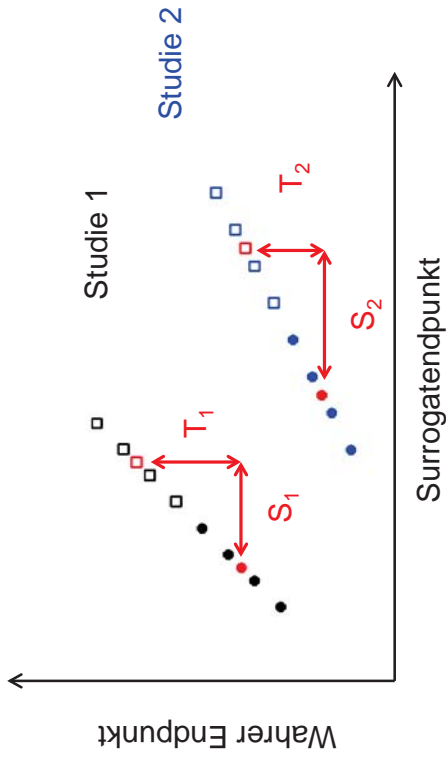
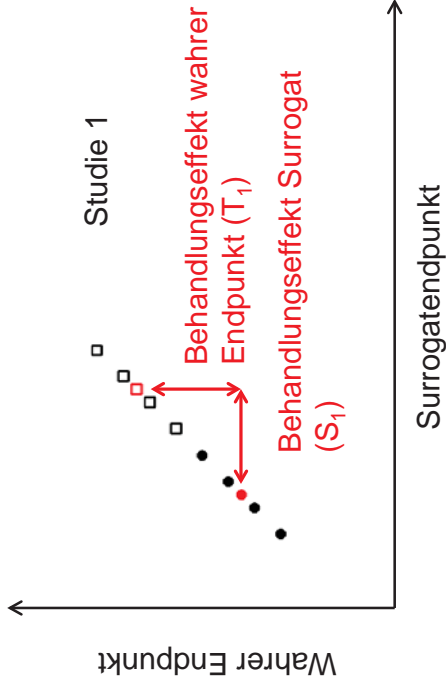
III. Stärke des Zusammenhangs

11

Hohe Korrelation



12



Fazit des Beispiels

- Perfekte Korrelation in jeder Studie
- $S_2 > S_1$, aber $T_2 < T_1$
- \Rightarrow Validität des Surrogats nicht allein durch hohe Korrelation auf individueller Ebene nachweisbar
- \Rightarrow Korrelation der Behandlungseffekte über Studien hinweg notwendig

Meta-analytischer Ansatz

- Meta-Analyse von RCTs mit individuellen Patientendaten (Buyse et al., 2000)
- Berechnung der Korrelation der Behandlungseffekte auf Surrogat- und wahren Endpunkt
 - auf individueller Ebene
 - auf Studienebene
- Stärke des Zusammenhangs: Korrelationskoeffizient ρ bzw. Bestimmtheitsmaß R^2

- Modellgleichungen für Surrogat- und wahren Endpunkt:

$$S_{ij} = \mu_S + \alpha Z_{ij} + a_i Z_{ij} + \varepsilon_{Sij}$$

$$T_{ij} = \mu_T + \beta Z_{ij} + b_i Z_{ij} + \varepsilon_{Tij}$$

- Verteilung der zufälligen Effekte:

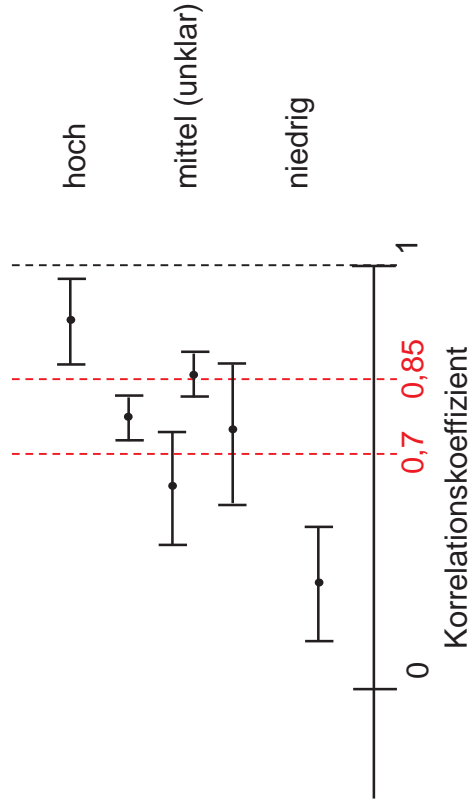
$$\begin{pmatrix} a_i \\ b_i \end{pmatrix} \sim N\left(0, \begin{pmatrix} d_{aa} & d_{ab} \\ d_{ab} & d_{bb} \end{pmatrix}\right), \begin{pmatrix} \varepsilon_{Sij} \\ \varepsilon_{Tij} \end{pmatrix} \sim N\left(0, \begin{pmatrix} \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \\ \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \end{pmatrix}\right)$$

- Zusammenhang der Endpunkte:

$$R^2_{\text{trial}} = \frac{d^2}{d_{aa} d_{bb}} \quad \text{Bestimmtheitsmaß (Studienebene)}$$

$$R^2_{\text{indiv}} = \frac{\sigma_{ST}^2}{\sigma_{SS} \sigma_{TT}} \quad \text{Bestimmtheitsmaß (indiv. Ebene):}$$

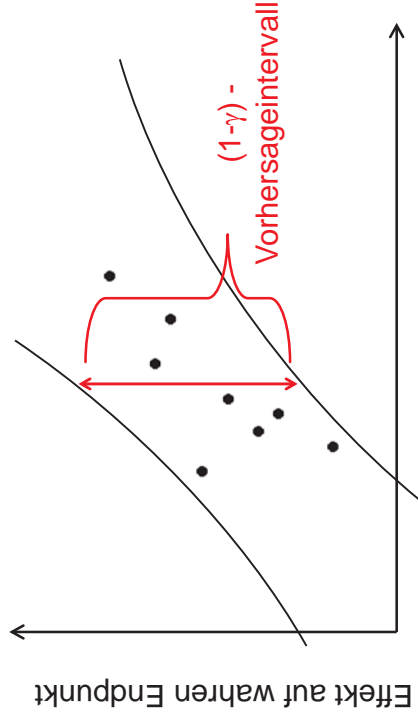
- Burzykowski et al. (2005) :
 - „values of R^2_{trial} around 0.9 have been judged as „sufficiently close to 1,“ while those around 0.5 as „not close to 1““
- Lasserre (2008):
 - „very good overall statistical validity: $R^2_{\text{trial}} > 0.75$ (excellent validity: $R^2_{\text{trial}} > 0.9$)“
- Piedbois & Buyse (2008):
 - „surrogate is acceptable if both correlations are strong enough (e.g. correlation coefficients of 0.7 or higher)“



- Meta-analytisches Modell:
 - Vorhersage des Behandlungseffekts auf T_i in einer neuen Studie $i = 0$ für gegebenen Surrogateffekt (a_0 bekannt)
- Untere Grenze des Vorhersageintervalls zum Niveau $1-\gamma$:

$$l(a_0) = E(\beta + b_0 | a_0, \dots) - u_{1-\frac{\gamma}{2}} \sqrt{\text{Var}(\beta + b_0 | a_0, \dots)}$$
- STE = $\min_{a_0} \{ l(a_0) | l(a_0) > 0 \}$

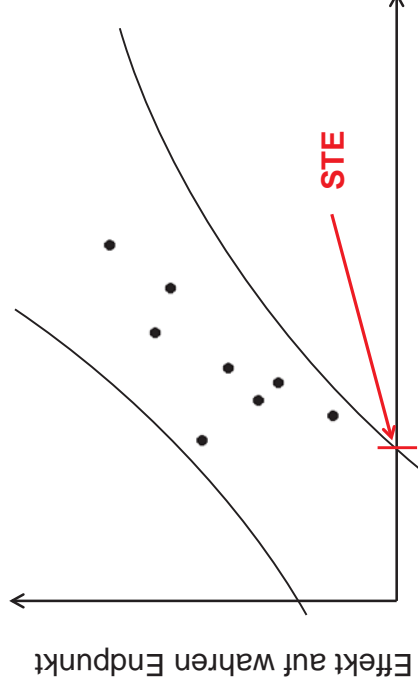
Surrogate Threshold Effect (STE)



Effekt auf Surrogatendpunkt

21

Surrogate Threshold Effect (STE)



Effekt auf Surrogatendpunkt

22

IV.

Aussagesicherheit von Validierungsstudien

Kriterien der Aussagesicherheit

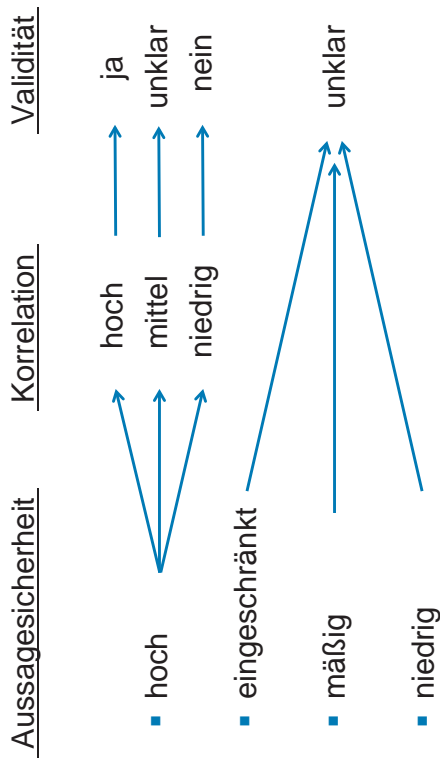
- Anerkanntes Validierungsverfahren
- Analysen zu Generalisierbarkeit und Robustheit
- Systematische Datengrundlage
- Spezifität der Indikation
- Spezifität der Intervention (Wirkstoffe)
- Einheitliche Endpunktdefinition

23

24

- 4 Kategorien:
 - hoch
 - eingeschränkt
 - mäßig
 - niedrig

25



26

- 4 Kategorien:
 - hoch
 - eingeschränkt
 - mäßig
 - niedrig

25

V

IQWiG-Vorschlag zur Nutzenbewertung

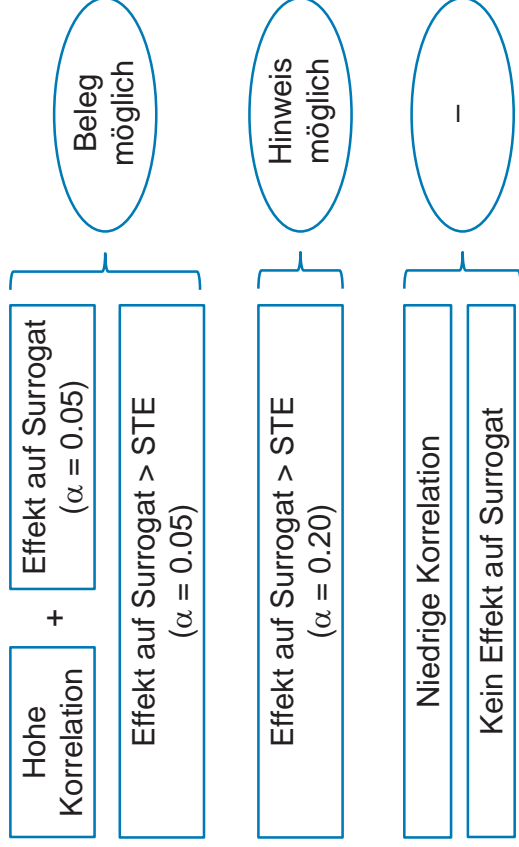
Vorschlag für die Nutzenbewertung (IQWiG)

- Differenzierte Bewertung der Validierungslage
- Berücksichtigung von
 - Korrelation
 - Aussagesicherheit
 - Effektgrößen
- Zusätzliche Berücksichtigung weiterer Informationen aus Studien mit wahrem klinischen Endpunkt

27

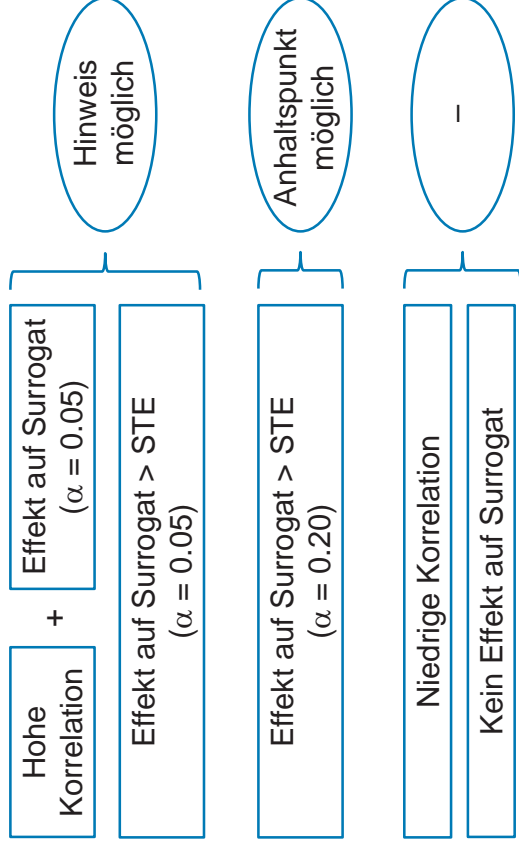
28

Hohe Aussagesicherheit



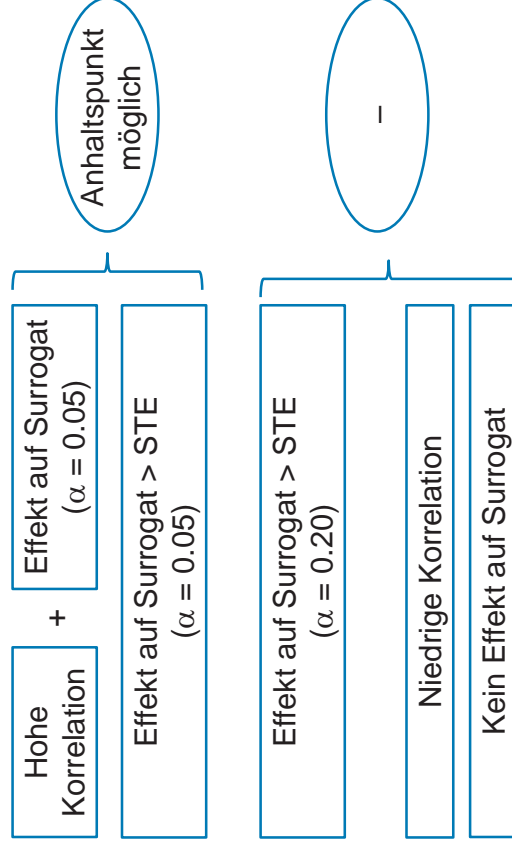
29

Eingeschränkte Aussagesicherheit



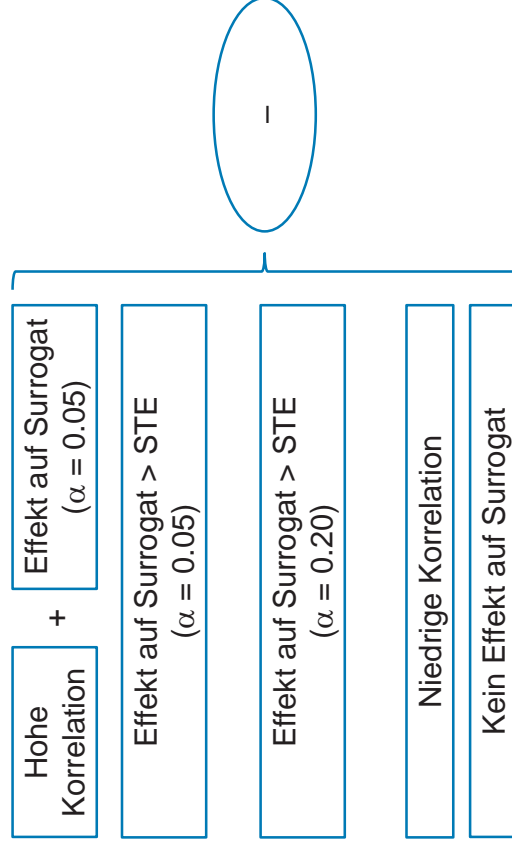
30

Mäßige Aussagesicherheit



31

Niedrige Aussagesicherheit



32

- Bewertung von Validierungsstudien:
 - Stärke des Zusammenhangs
 - Aussagesicherheit von Validierungsstudien
- Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nach o.g. Vorschlag

35

Literatur (1)

- Alonso A, Geys H, Molenberghs G, Kenward MG, Vangeneugden T. 2004: Validation of surrogate markers in multiple randomized clinical trials with repeated measurements: The canonical correlation approach. *Biometrics*, 60, 845-853.
- Biomarkers Definitions Working Group. 2001: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 69, 89-95.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Geys H, Renard D. 2001: Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. *Applied Statistics*, 50, 405-422.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. 2004: The validation of surrogate end points by using data from randomized clinical trials: a case study in advanced colorectal cancer. *JRSS A*, 167, 103-124.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. 2005: *The evaluation of surrogate endpoints*. Springer.
- Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. 2000: The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics*, 1, 49-67.
- Eilenberg SS, Hamilton JM. 1989: Surrogate endpoints in clinical trials: Cancer. *Statistics in Medicine*, 8, 405-413.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1998: *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials*. Federal Register 63, No. 179, 49538.
- IQWiG. 2011: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report).

35

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG -



- Im Mediapark 8
- D-50670 Köln
- Telefon +49-221/3 56 85-0
- Telefax +49-221/3 56 85-1
- info@iqwig.de
- www.iqwig.de

34

Literatur (2)

- Lassere MN. 2007: The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. *Statistical Methods in Medical Research* 17, 303-340.
- Piedbois P, Buyse M. 2008: Endpoints and surrogate endpoints in colorectal cancer: a review of recent developments. *Current Opinion in Oncology*, 20, 466-471.
- Prentice RL. 1989: Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operation criteria. *Statistics in Medicine*, 8, 431-440.
- Renard D, Geys H, Molenberghs G, Burzykowski T, Buyse M. 2002: Validation of Surrogate Endpoints in Multiple Randomized Clinical Trials with Discrete Outcomes. *Biometrical Journal*, 44, 921-935.
- Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. 1989: Surrogate endpoints in clinical trials: Cardiovascular diseases. *Statistics in Medicine*, 8, 415-425.

36