



# Warum führen Surrogatendpunkte zu erhöhter Unsicherheit?

Christoph Schürmann





# ⇒ **Wie wird mit der Unsicherheit in der Nutzenbewertung umgegangen?**

**Christoph Schürmann**



- 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

- “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)

- 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,	$f(\cdot)$	Verteilung

- “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)

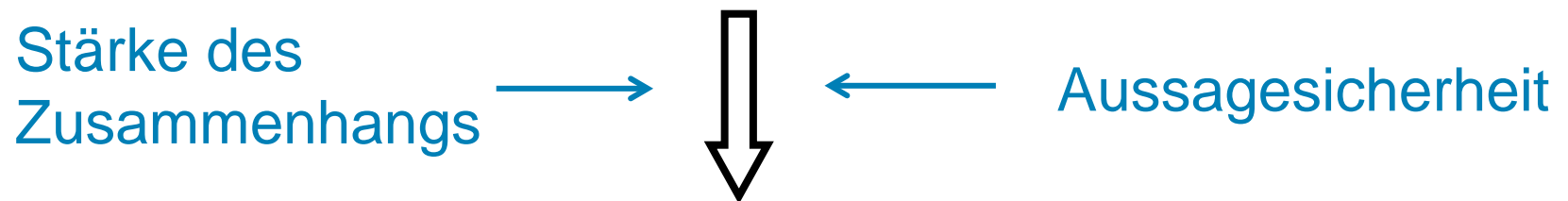
- Surrogatendpunkte (...) als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte (Methoden 4.0, S. 32)
- Berücksichtigung in der Nutzenbewertung falls validiert
- Valide: Effekt auf zu ersetzenden Endpunkt kann durch Effekt auf Surrogatendpunkt in ausreichendem Ausmaß erklärt werden.
- Ein Surrogat für einen patientenrelevanten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



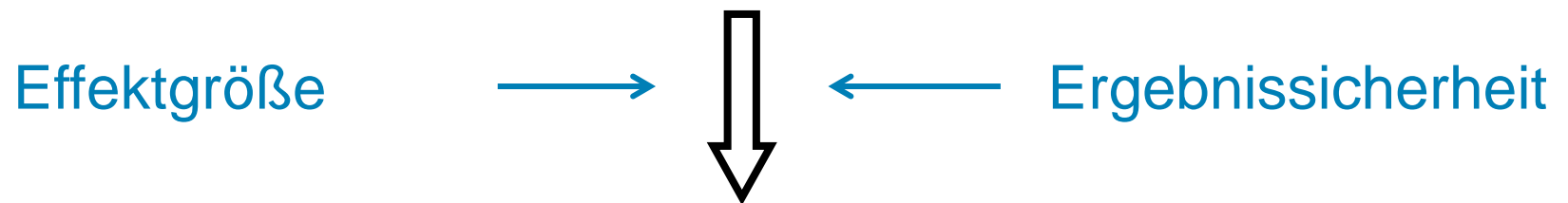
## II.

# Einsatz in der Nutzenbewertung

## Effekt auf Surrogat



## Effekt auf patientenrelevanten Endpunkt

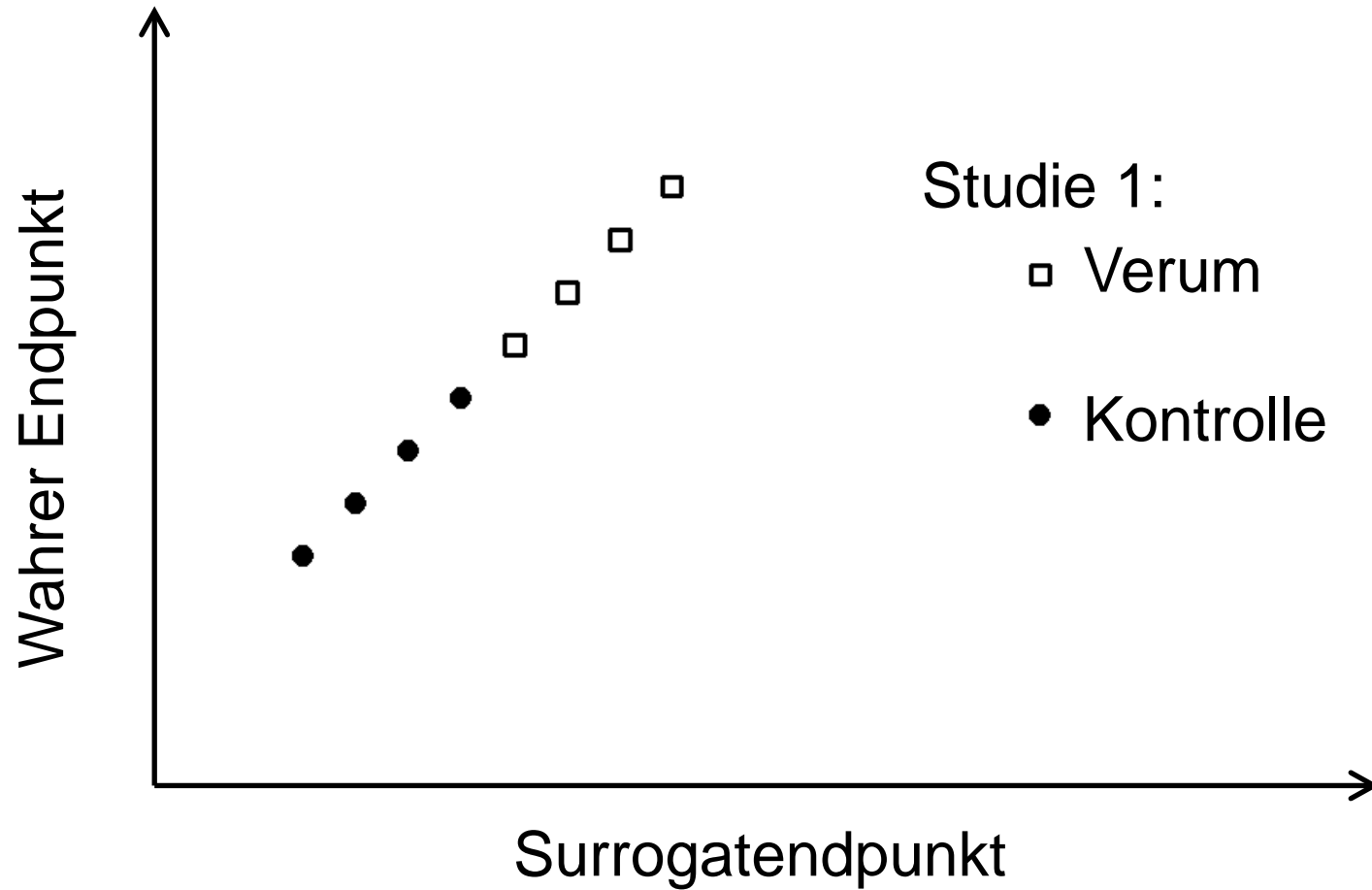


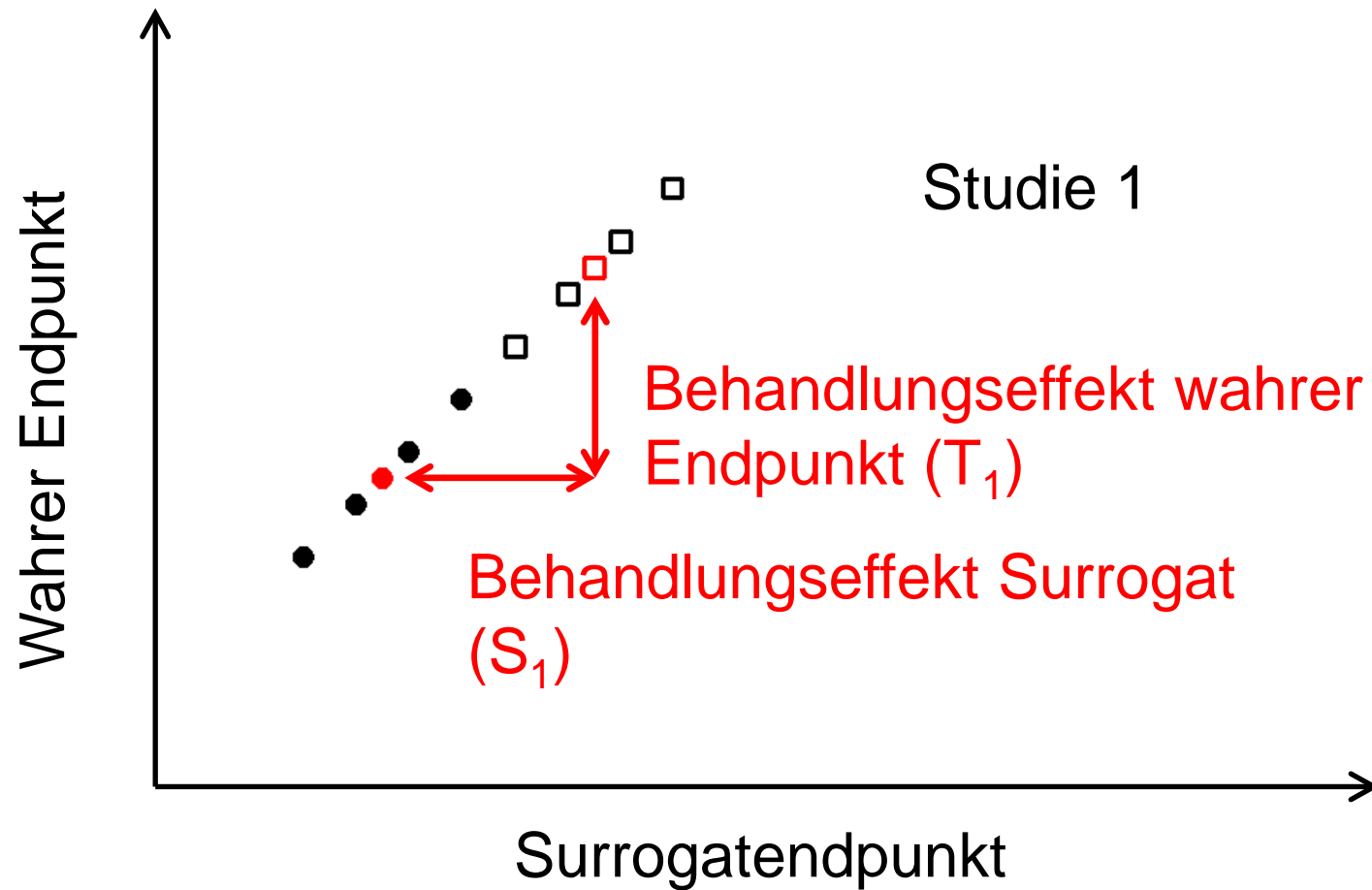
Nutzen

# III.

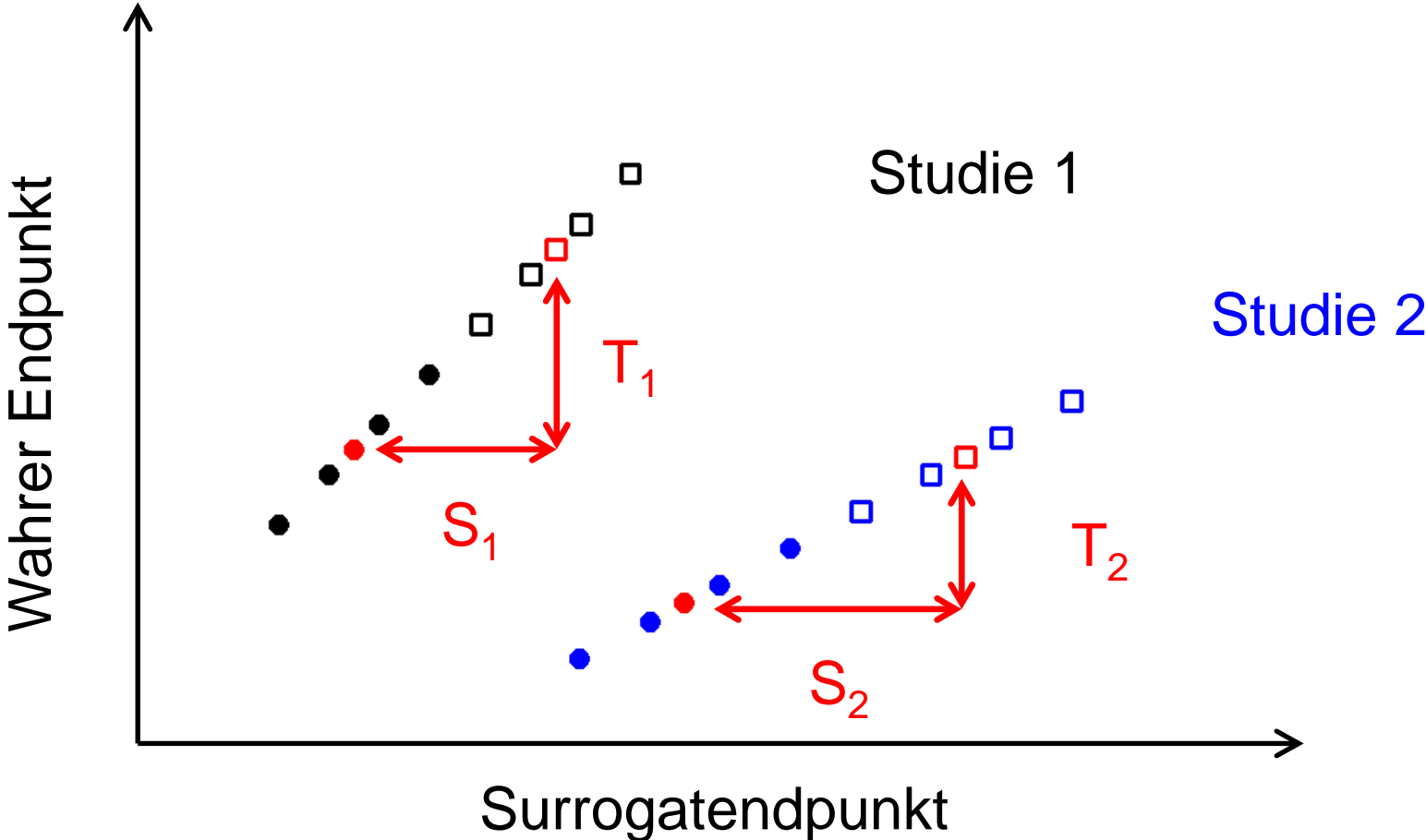
# Stärke des Zusammenhangs

# Hohe Korrelation





# Hohe Korrelation innerhalb jeder Studie



# 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-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  $\rho$   
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:

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

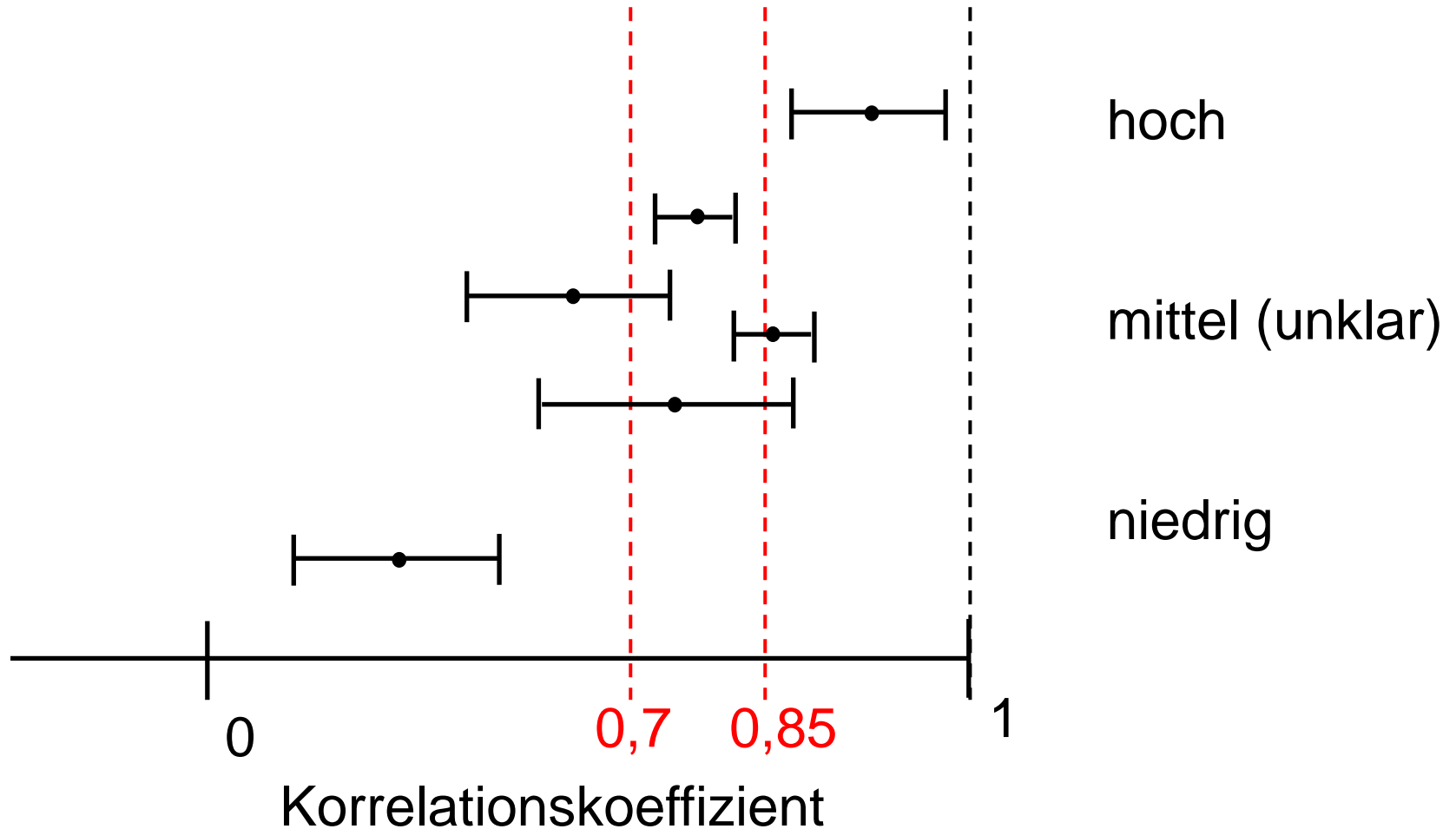
- Zusammenhang der Endpunkte:

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

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

- Burzykowski et al. (2005) :  
„values of  $R^2_{\text{trial}}$  around 0.9 have been judged as „sufficiently close to 1,“ while those around 0.5 as „not close to 1““
- Lassere (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)“

# Bewertung der Korrelation (IQWiG)

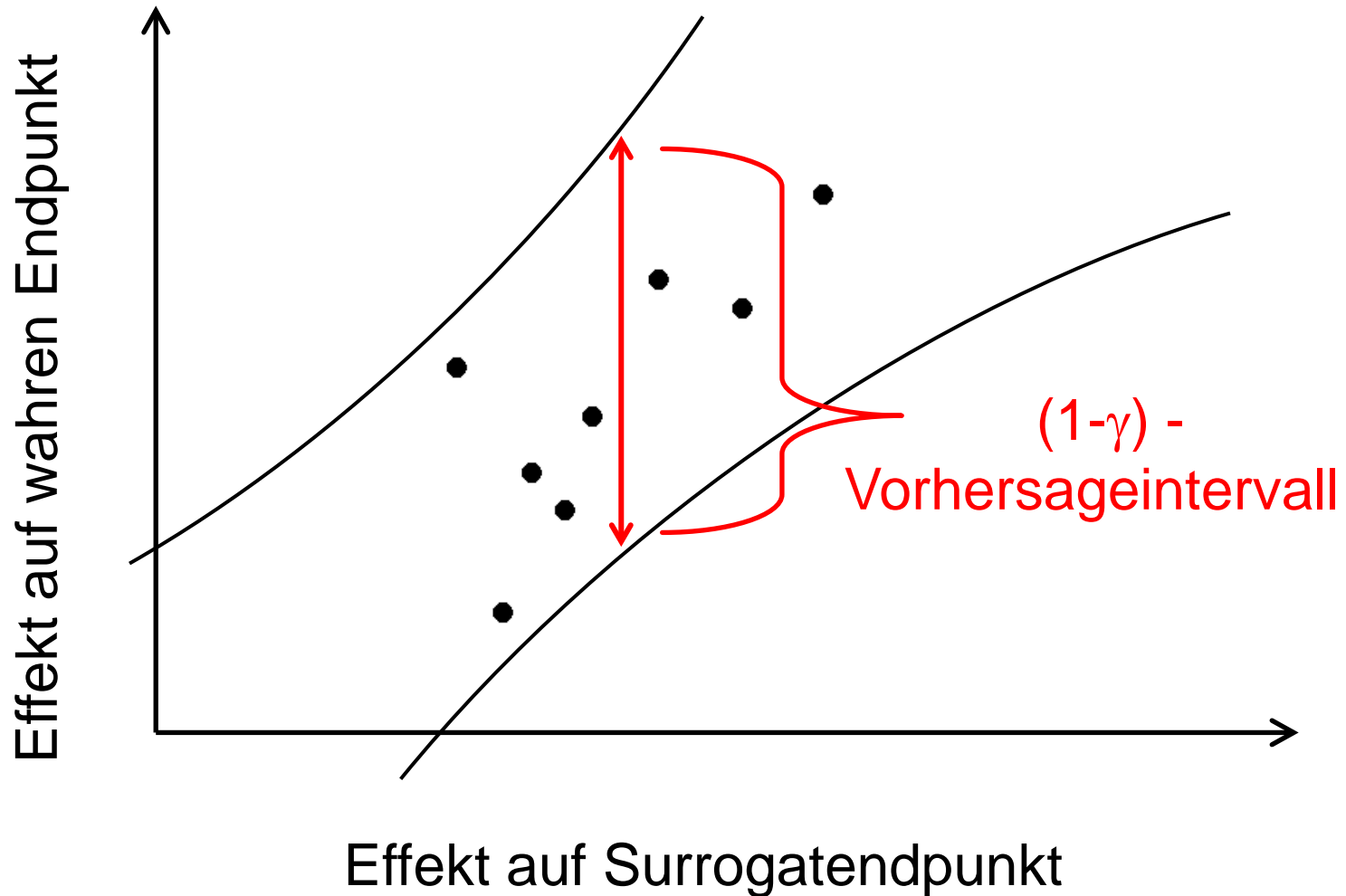


- Meta-analytisches Modell:  
Vorhersage des Behandlungseffekts auf  $T_i$  in einer neuen Studie  $i = 0$  für gegebenen Surrogateffekt ( $a_0$  bekannt)
- Untere Grenze des Vorhersageintervalls zum Niveau  $1-\gamma$ :

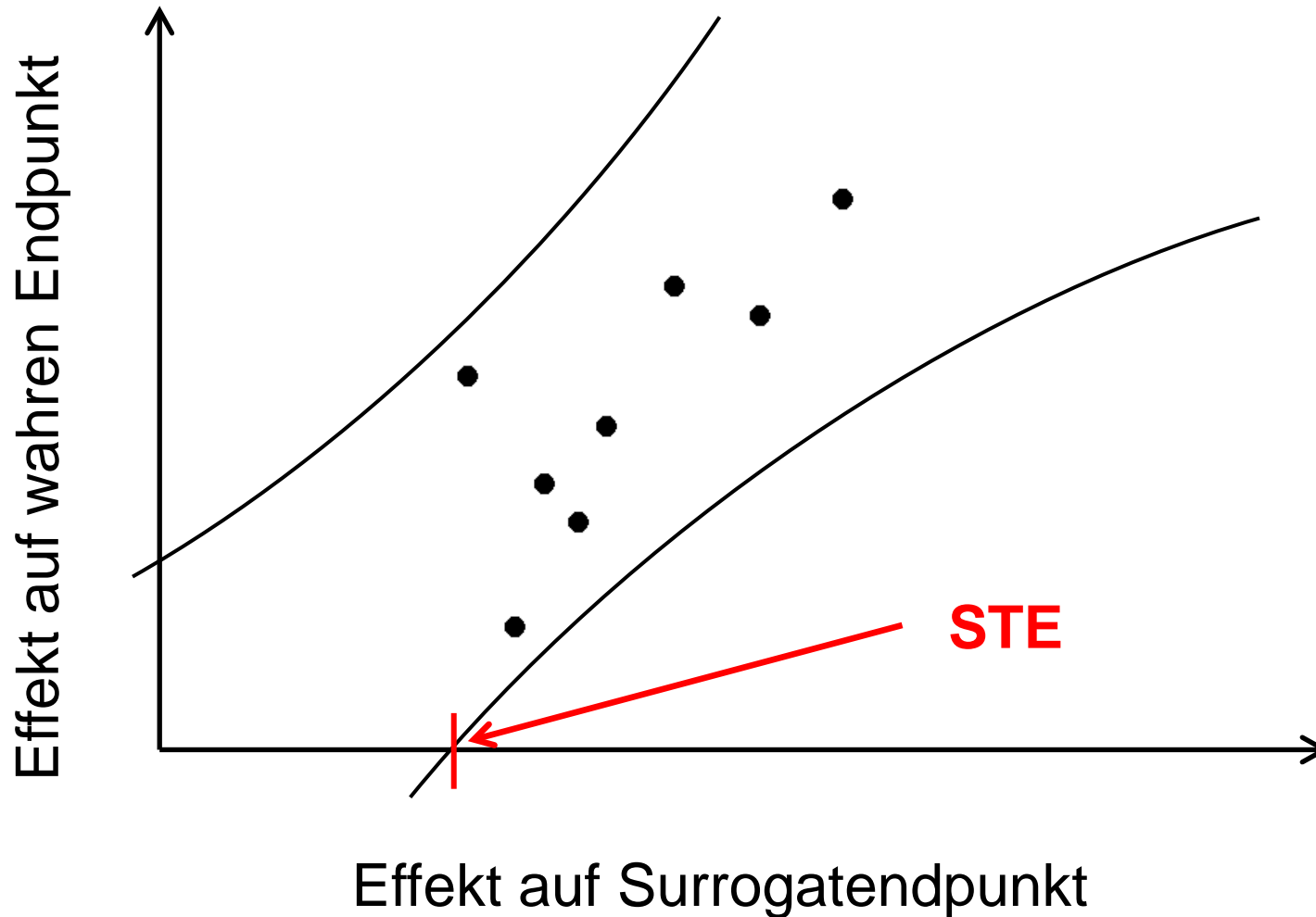
$$l(a_0) = E(\beta + b_0 | a_0, \dots) - u_{1-\frac{\gamma}{2}} \sqrt{\text{Var}(\beta + b_0 | a_0, \dots)}$$

- $STE = \min_{a_0} \{ l(a_0) | l(a_0) > 0 \}$

# Surrogate Threshold Effect (STE)



# Surrogate Threshold Effect (STE)



# IV.

# Aussagesicherheit von Validierungsstudien

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

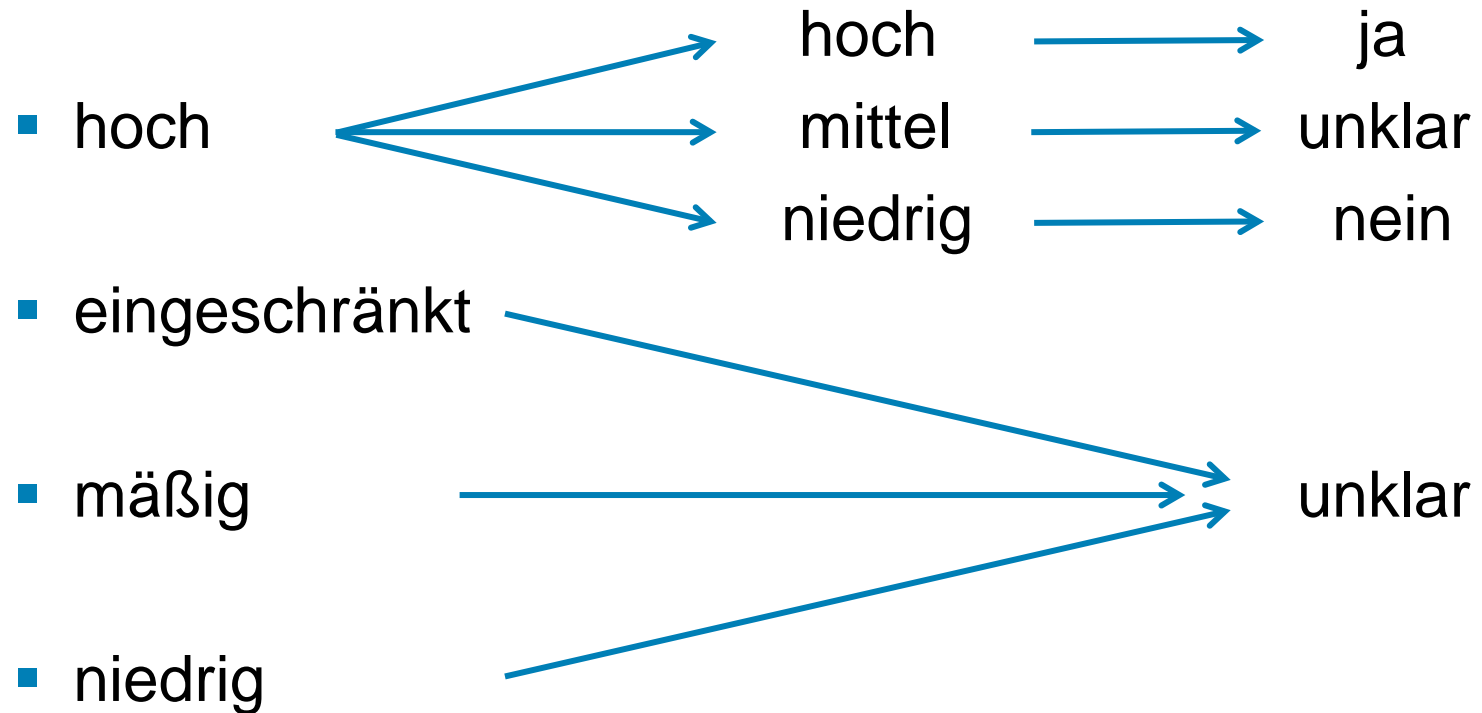


- 4 Kategorien:
  - hoch
  - eingeschränkt
  - mäßig
  - niedrig

## Aussagesicherheit

## Korrelation

## Validität



V

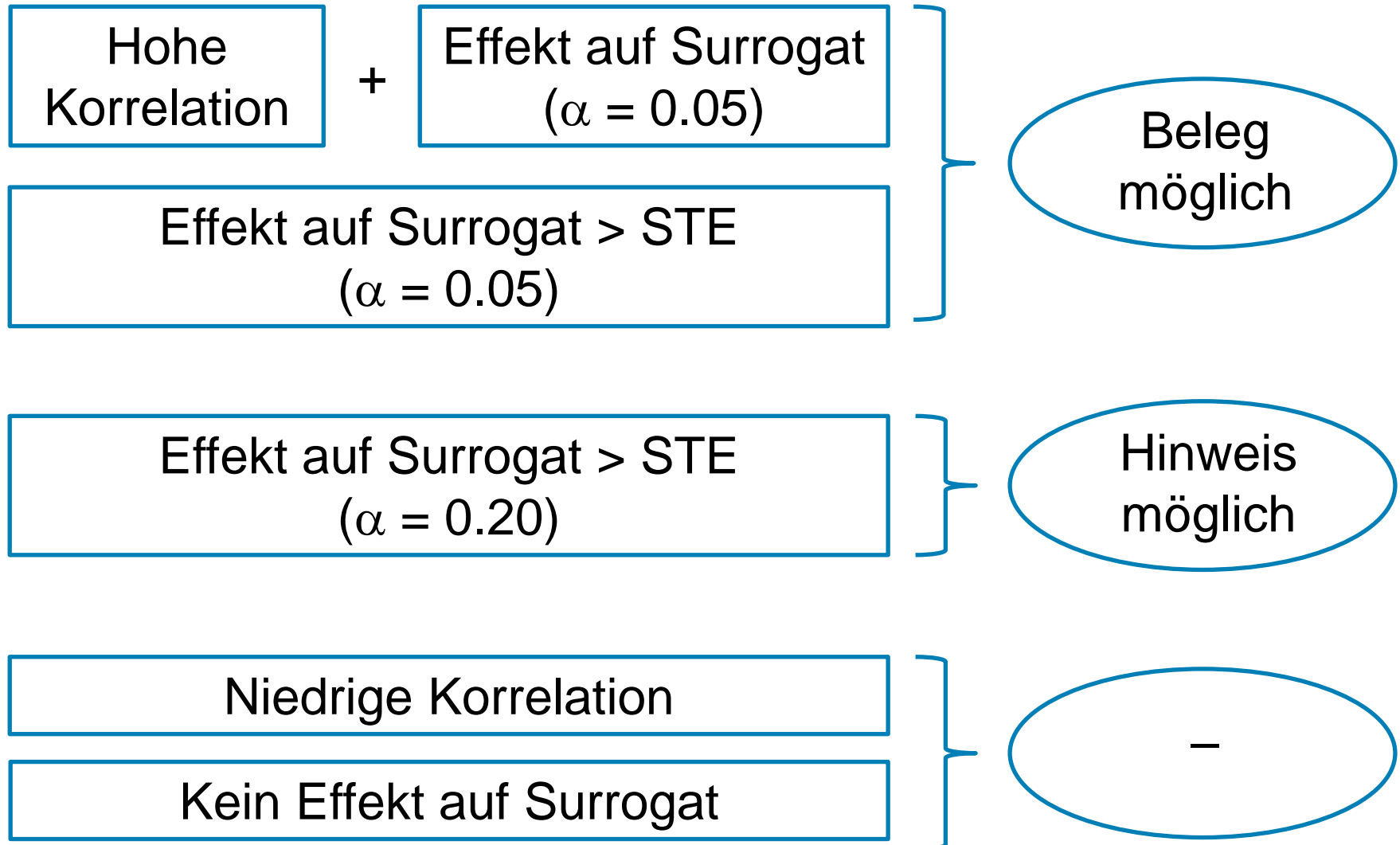
# IQWiG-Vorschlag zur Nutzenbewertung

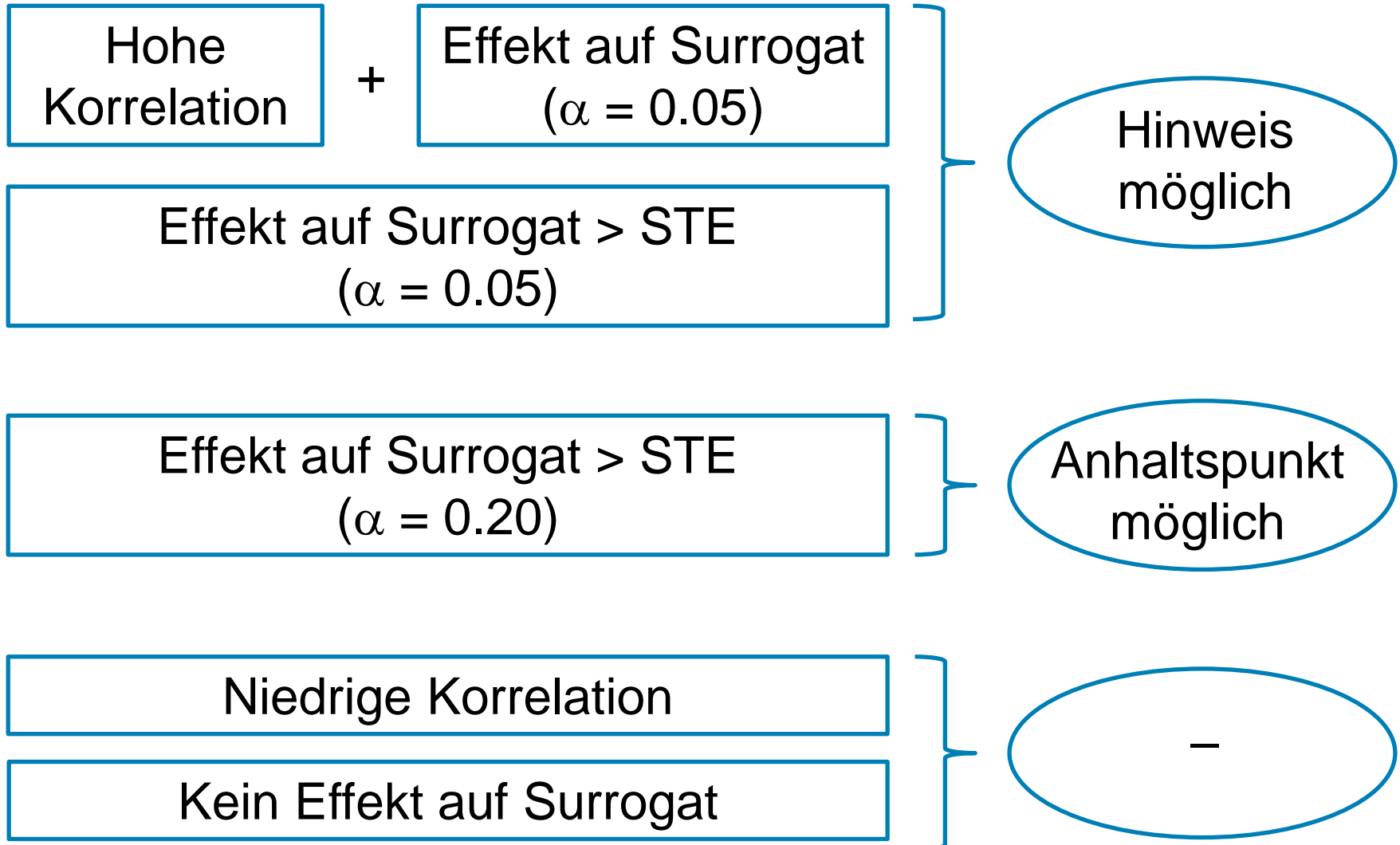
# Vorschlag für die Nutzenbewertung (IQWiG)

---

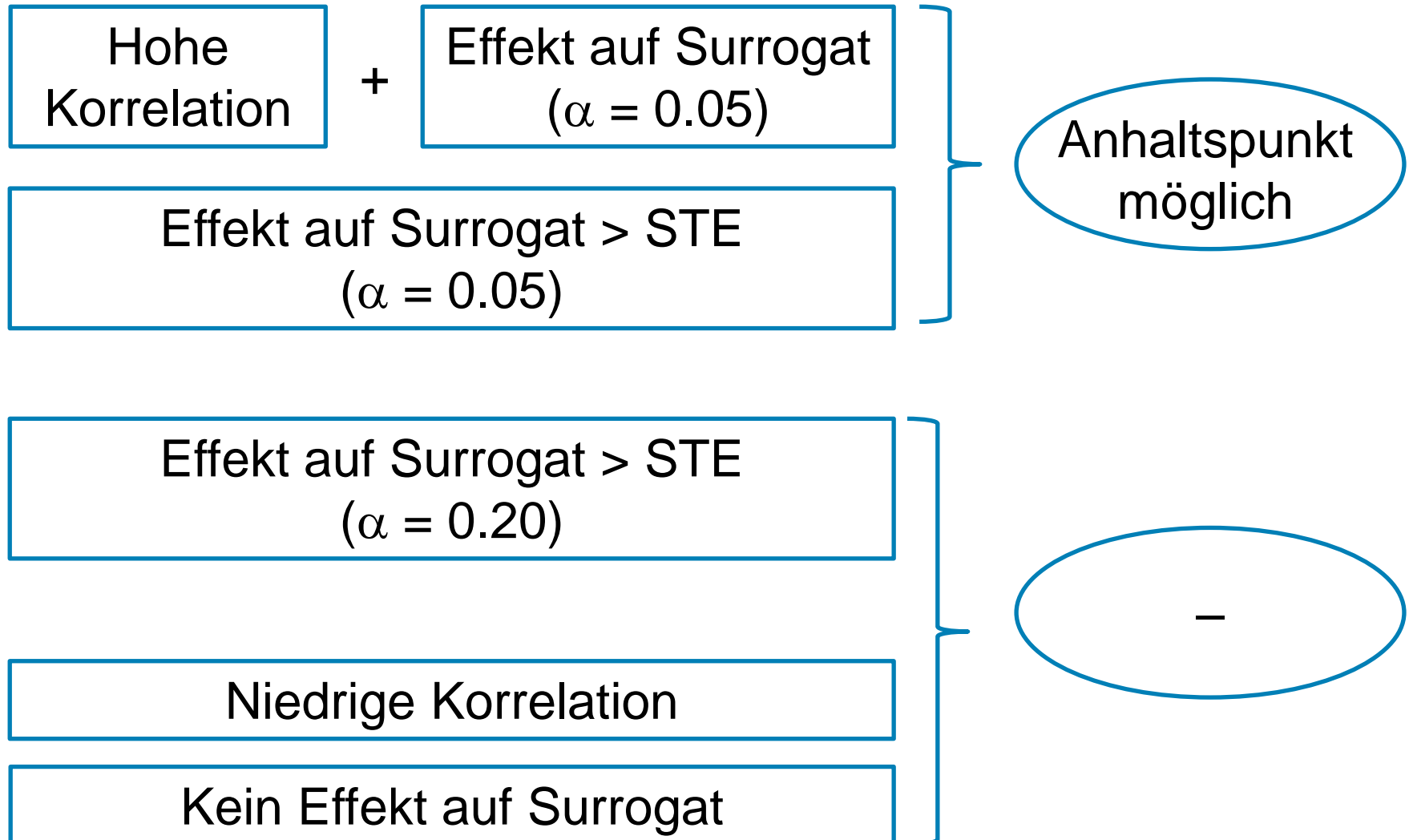
- Differenzierte Bewertung der Validierungslage
- Berücksichtigung von
  - Korrelation
  - Aussagesicherheit
  - Effektgrößen
- Zusätzliche Berücksichtigung weiterer Informationen aus Studien mit wahrem klinischen Endpunkt

# Hohe Aussagesicherheit

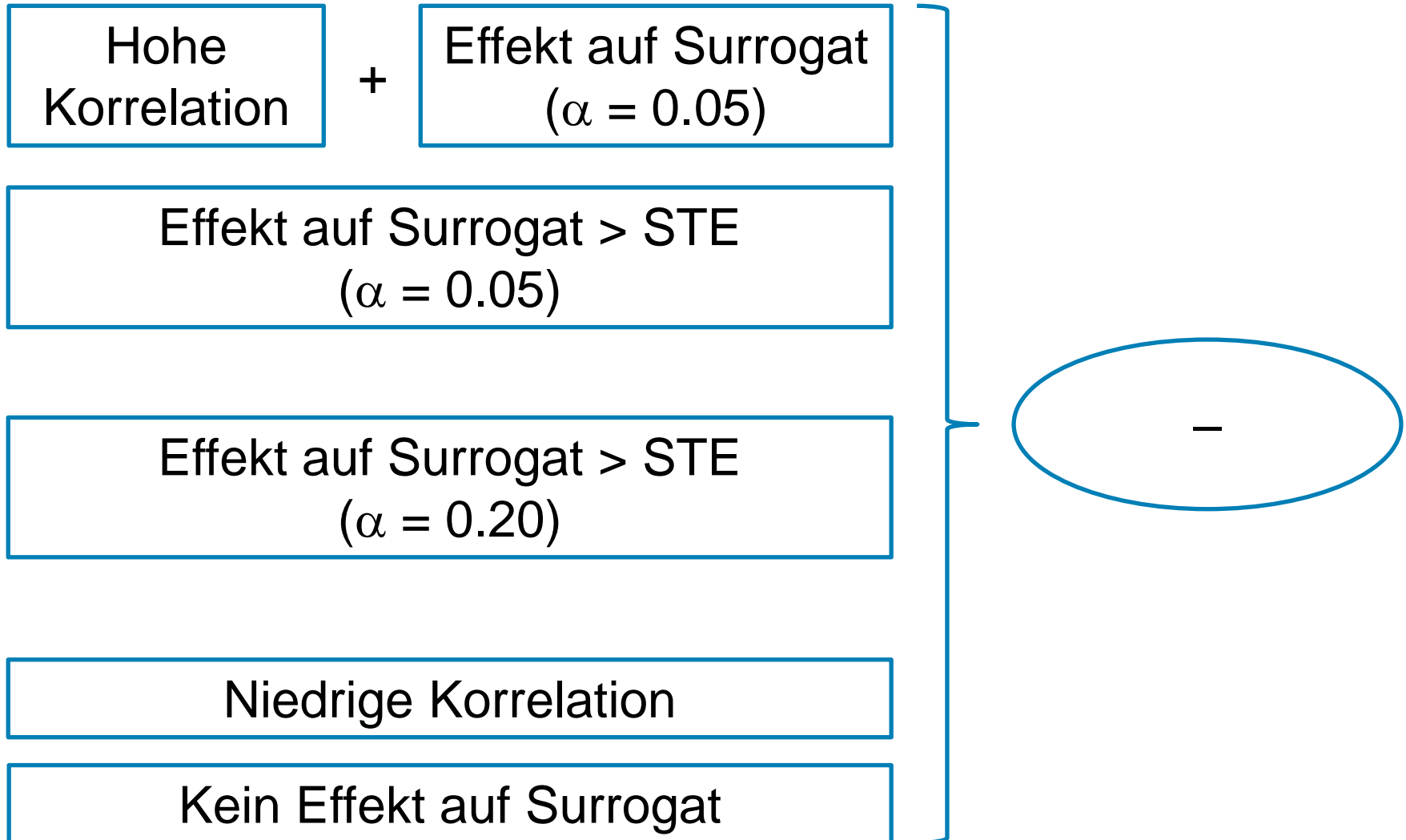




# Mäßige Aussagesicherheit



# Niedrige Aussagesicherheit





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

# 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](mailto:info@iqwig.de)
- [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)



- 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.
- Ellenberg 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).

- 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.