

# A végpont és meghatározása

Ferenci Tamás

tamas.ferenci@medstat.hu

Utoljára frissítve: 2023. május 12.

## Végpont

- Mi az, hogy végpont?
- Elsődleges vs. másodlagos
  - „Ami fontos” (klinikailag)
  - Amire a kísérlet ereje tervezve van!

## A végpontok jellegei

Mivel írható le? (feltételezzünk az egyszerűség kedvéért kétkarú vizsgálatot)

- Bináris (meghalt-e): arányt kapunk ( $p$ )
  - RR:  $p_T/p_C$
  - ARR:  $p_T - p_C$

## Bináris végpont egy problémája

- Még a legegyszerűbb esetekben is dilemmákhoz vezethet, egy példa: a kontrollcsoportban 2% kapott infarktust, a sztatinnal kezelt csoportban 1%, akkor most...
  - A fantasztikus gyógyszerünk 50%-kal csökkenti a kockázatot!
  - A fantasztikus gyógyszerünk nélkül 100%-kal nagyobb az infarktuskockázatod!
  - 100 emberből 98-at *feleslegesen* kezelünk, mert amúgy se kapna infarktust, 1-et *hiába* kezelünk, mert gyógyszerrel együtt is infarktust kap, és csak 1 az, akinél elérünk valamit (viszont közben mind a 100-at kitesszük a mellékhatáskockázatoknak, mind a 100-zal kifizettjük stb.)!
- Ugye mennyire máshogy hangzik? Pedig csak osztani kell tudni, hogy lássuk: ez a három *igazából ugyanaz!*

## A „keretezési” hatás

- Malenka (1993): 10% eséllyel meghalsz kezelés nélkül, az A gyógyszer 80%-kal csökkenti ezt a kockázatot, a B gyógyszerrel 100 embert kezelve 8-at megment, melyiket választanád? → A-t 56,8%, B-t 14,7%, mindegy 15,5%, nem tudom 13,0% (a kutatásban betegek vettek részt)
- Bucher (1994): orvosok egy része relatív, más része abszolút formában kapta meg ugyanazon kutatás eredményeit; teljesen máshogy értékelték a gyógyszer jóságát
- Schwartz (1997): az abszolút és relatív információ megértése szorosan összefügg a matematikai alapkészségekkel
- Gigerenzer (2008): „100%-kal növeli a fogamzásgátló a trombóziskockázatot” (1 per 7000 kockázatnövekedés, csak akkora pánik lett belőle Angliában 1995-ben, hogy 13 ezer többlet-terhességmegszakítást hajtottak végre...)

## A „keretezési” hatás

- Gigerenzer (2008): „a mammográfia 25%-kal csökkenti az emlőrák-mortalitást” → laikusok több mint negyede szerint ez azt jelenti, hogy minden 1000 nőből 250-nel kevesebb hal meg emlőrákban, még nőgyógyász szakorvosok 15%-a szerint is ez a helyzet

Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, et al. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med.* 1993 Oct;8(10):543-8.

Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ.* 1994 Sep 24;309(6957):761-4.

Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med.* 2000 Jun 1;342(22):1645-50.

Mason D, Prevost AT, Sutton S. Perceptions of absolute versus relative differences between personal and comparison health risk. *Health Psychol.* 2008 Jan;27(1):87-92.

Schwartz LM, Woloshin S, Black WC, et al. The role of numeracy in understanding the benefit of screening mammography. *Ann Intern Med.* 1997 Dec 1;127(11):966-72.

Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ.* 2010 Oct 12;341:c4830.

Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, et al. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest.* 2007 Nov;8(2):53-96.

## Az esély

- Esély (odds): „valószínűség osztva 1 mínusz valószínűséggel” *avagy* „bekövetkezés valószínűsége osztva a be nem következés valószínűségével” (pl. megbetegedők száma osztva a meg nem betegedők számával, nem az alanyok számával):

$$\text{odds} = \frac{p}{1 - p}$$

- Furcsának hathat, pedig a sportfogadásból ismert: tényleg ugyanarról van szó
- Az, hogy „3 az 1-hez” adják a hazai csapat győzelmét (3 az 1-hez az oddsa) ugyanaz, mint hogy 25% a valószínűsége

- És fordítva: ahelyett, hogy „10% holnap az eső valószínűsége” nyugodtan mondhatná azt az időjárásjelentés, hogy „9 az 1-hez az eső oddsa”
- Bármelyikből kiszámítható a másik ( $p = \frac{\text{odds}}{1+\text{odds}}$ ), a használatuk tehát teljes mértékben csak konvenció kérdése, hogy az időjárásjelentésnél ezt szoktuk meg, a sportfogadásnál meg azt

### Az esélyhányados

- A két esély hányadosa:

$$OR = \frac{p_T / (1 - p_T)}{p_C / (1 - p_C)}$$

- Tehát teljesen mint a relatív rizikó, csak „időjárásjelentős” szóhasználat helyett „sportfogadó” szóhasználatkal kifejezve a valószínűséget
- Miért jó (azon túl, hogy bizonyos statisztikai modellek ezt szolgáltatják, és hogy eset-kontroll elrendezésnél csak ezt lehet kiszámítani)?
- Az RR nem szimmetrikus, sem arra nézve, hogy melyik irányból nézzük az adatainkat, sem arra nézve, hogy mi a kimenet

### Az RR aszimmetriája – hogy nézünk rá az adatokra

Ekcéma és szénanátha kapcsolata:

|             | Szénanáthás | Nem szénanáthás | Összesen |
|-------------|-------------|-----------------|----------|
| Ekcémás     | 141         | 420             | 561      |
| Nem ekcémás | 928         | 13525           | 14453    |
| Összesen    | 1069        | 13945           | 15014    |

- Szénanátha relatív rizikója ekcéma szerint (ha ekcémás vagy, hányszorosára nő a szénanátha valószínűsége)  $\frac{141/561}{928/14453} = 3,91$ , ekcéma relatív rizikója szénanátha szerint (ha szénanáthás vagy, hányszorosára nő az ekcéma valószínűsége)  $\frac{141/1069}{420/13945} = 4,38$
- Viszont: szénanátha esélyhányadosa ekcéma szerint (ha ekcémás vagy, hányszorosára nő a szénanátha esélye)  $\frac{141/420}{928/13525} = 4,89$ , ekcéma esélyhányadosa szénanátha szerint (ha szénanáthás vagy, hányszorosára nő az ekcéma esélye)  $\frac{141/928}{420/13525} = 4,89!$
- ...miközben a két betegség ebből a szempontból nyilván teljesen szimmetrikus, egyik sem kitüntetett, csak a kapcsolatukra vagyunk kíváncsiak

## Az RR aszimmetriája – mit nevezünk kimenetnek

Tekintsük a következő egyszerű példát:

|          | Meghalt | Túlél |
|----------|---------|-------|
| Kezelt   | 25      | 75    |
| Kontroll | 50      | 50    |

- Ha a halálozás rizikóját nézzük:  $RR = \frac{25/100}{50/100} = 0,5$ , de ha a túlélés „rizikóját”:  $RR = \frac{75/100}{50/100} = 1,5$
- Halálozás esélyhányadosa  $OR = \frac{25/75}{50/50} = 1/3$ , a túlélésé:  $OR = \frac{75/25}{50/50} = 3$
- Tehát az esélyhányados szimmetrikus (ha megfordítjuk a kimenetet, megfordul – reciproka lesz – az OR), de a relatív rizikó *nem*:  $\frac{1}{0,5} = 2 \neq 1,5!$
- Nyilván teljesen mindegy, hogy a halálozást vagy a túlélést vesszük kimenetnek, hiszen az egyik úgyis meghatározza a másikat, de a relatív rizikó *mégis* függ ettől
- Nagyon zavaró módon *nem ugyanazt* kapom, ha azt számolom, hogy hányan haltak meg és ha azt, hogy hányan éltek túl (noha ez nyilván teljesen mindegy kellene legyen)!

Cummings P. The relative merits of risk ratios and odds ratios. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009 May;163(5):438-45.

## További megfontolások ehhez

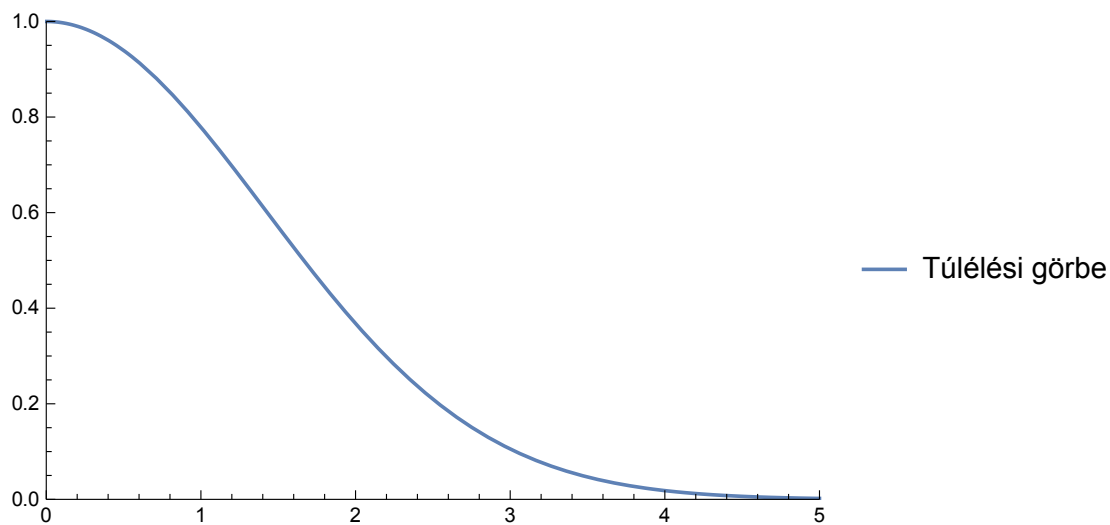
- Az OR nehezebben értelmezhető
  - „The only way, we are told, that physicians can understand probabilities: odds being a difficult concept only comprehensible to statisticians, bookies, punters and readers of the sports pages of popular newspapers.” (Stephen Senn)
- Az OR konstansabb (homogénebb) lehet
  - Egy 10%-os baseline rizikójú populáción valamilyen káros tényező hatása  $RR = 3$  – mi történik, ha ez a tényező egy 40%-os baseline rizikójú populációban hat?!
  - Az 1-nél nagyobb RR-ek matematikailag lehetetlen, hogy mindig érvényesek tudjanak lenni! (Ellenérv:  $RR < 1$ -nél nincs ilyen baj, és az mindig elérhető, legfeljebb megcseréljük a kimenetet)
  - OR-nél nincs ilyen baj, hiszen minden további nélkül mehet 1 fölé (a visszszámolt valószínűség mindig 0 és 1 között lesz)
- Az OR nem „összeönthető” (collapsible)
- A kettő közel van egymáshoz, ha a végpontok ritkák (mert ha  $p \rightarrow 0$ , akkor  $\frac{p}{1-p} \rightarrow p$ )

## A végpontok jellegei

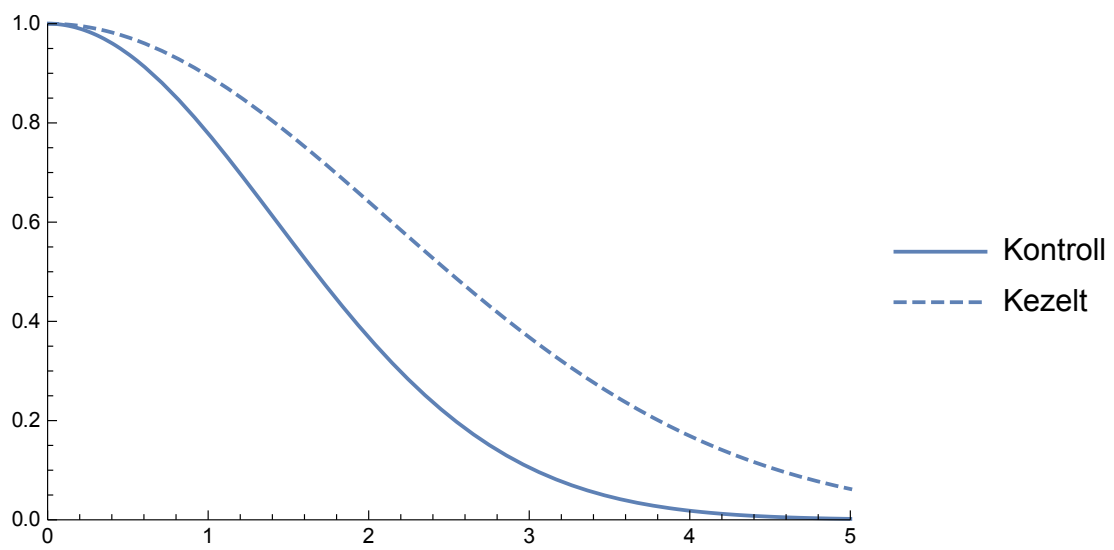
Mivel írható le? (feltételezzünk az egyszerűség kedvéért kétkarú vizsgálatot)

- Bináris (meghalt-e): arányt kapunk ( $p$ )
  - RR:  $p_T/p_C$
  - ARR:  $p_T - p_C$ , NNT:  $1/ARR$
  - OR:  $\frac{p_T/(1-p_T)}{p_C/(1-p_C)}$ , log OR, ésatöbbi
- Folytonos: eloszlásokat kapunk
  - Átlag/medián változott-e
  - Nagyon óvatosan a binarizálással (dichotomizálással)!
- Folytonos, de idő: túlélési görbéket kapunk
  - Adott idejű, például 1 éves, túlélés (ezzel lényegében binarizáljuk a végpontot)
  - Medián túlélés (szintén levágjuk, csak most „vízszintesen”)
  - Vagy: hazard változott-e
  - Alternatív mérőszámok (RMST, cure modellek)

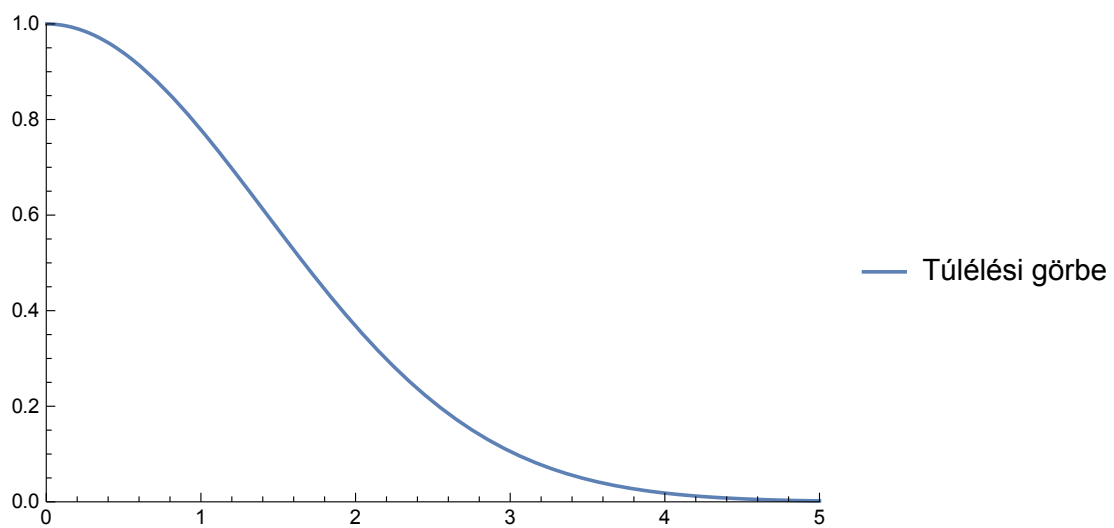
## Eltelt idő jellegű végpont: a hazard fogalmának illusztrálása



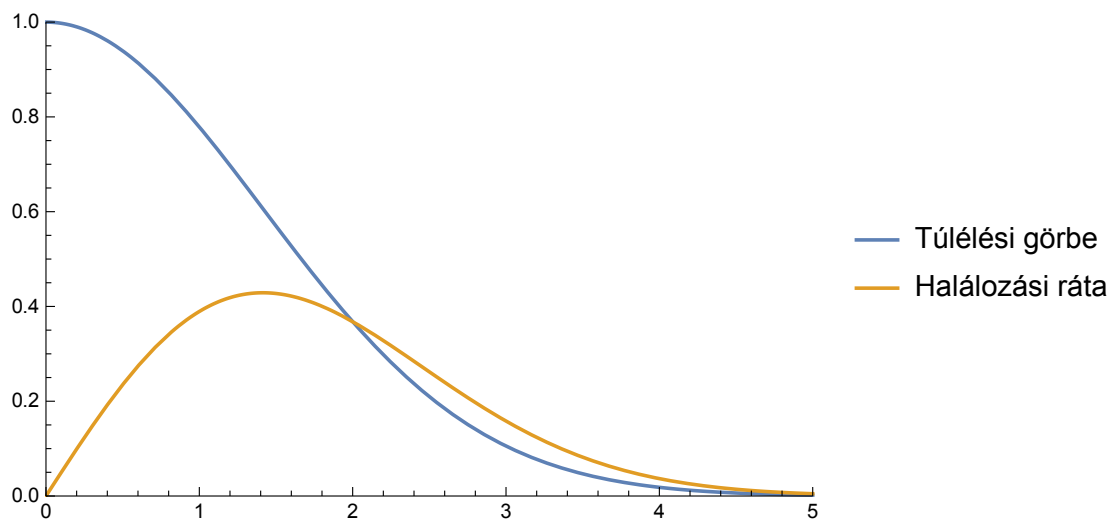
## Eltelt idő jellegű végpont: a hazard fogalmának illusztrálása



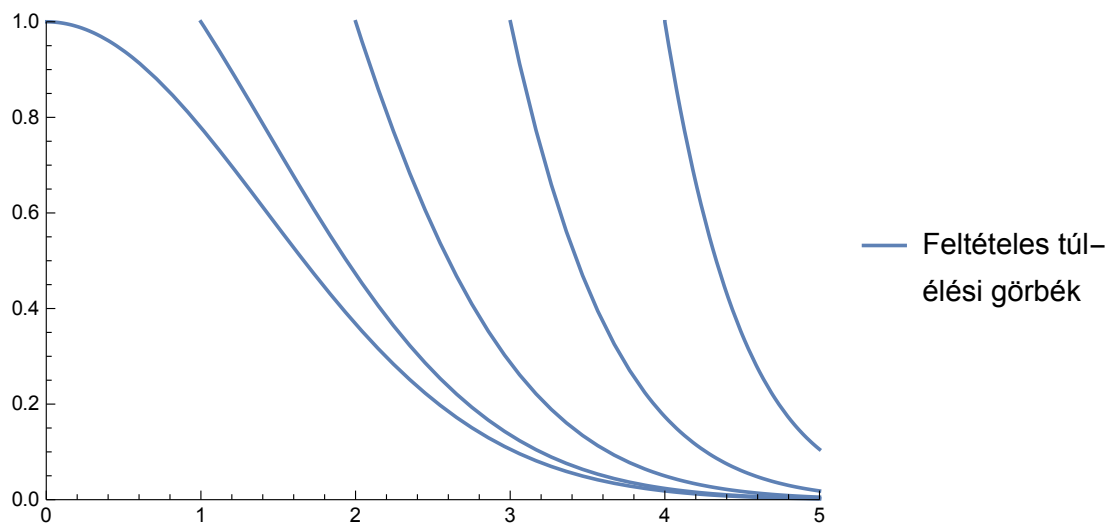
**Eltelt idő jellegű végpont: a hazard fogalmának illusztrálása**



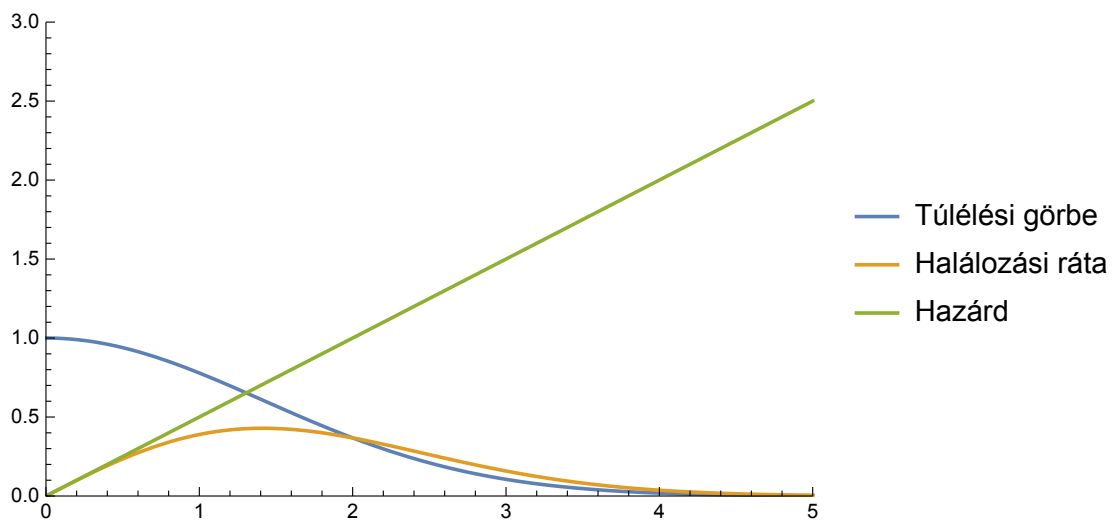
**Eltelt idő jellegű végpont: a hazard fogalmának illusztrálása**



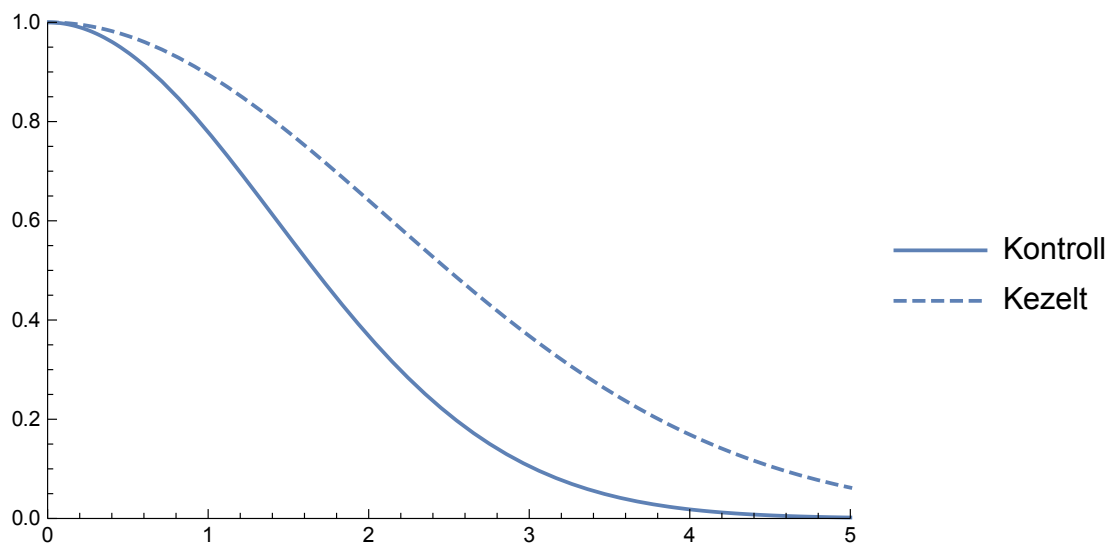
**Eltelt idő jellegű végpont: a hazard fogalmának illusztrálása**



**Eltelt idő jellegű végpont: és akkor most jöjjön az összehasonlítás**

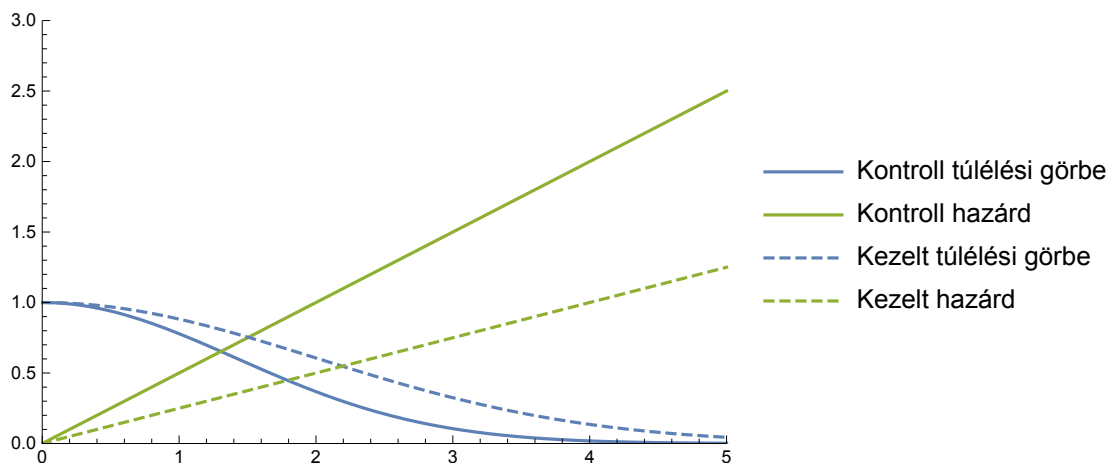


**Eltelt idő jellegű végpont: és akkor most jöjjön az összehasonlítás**

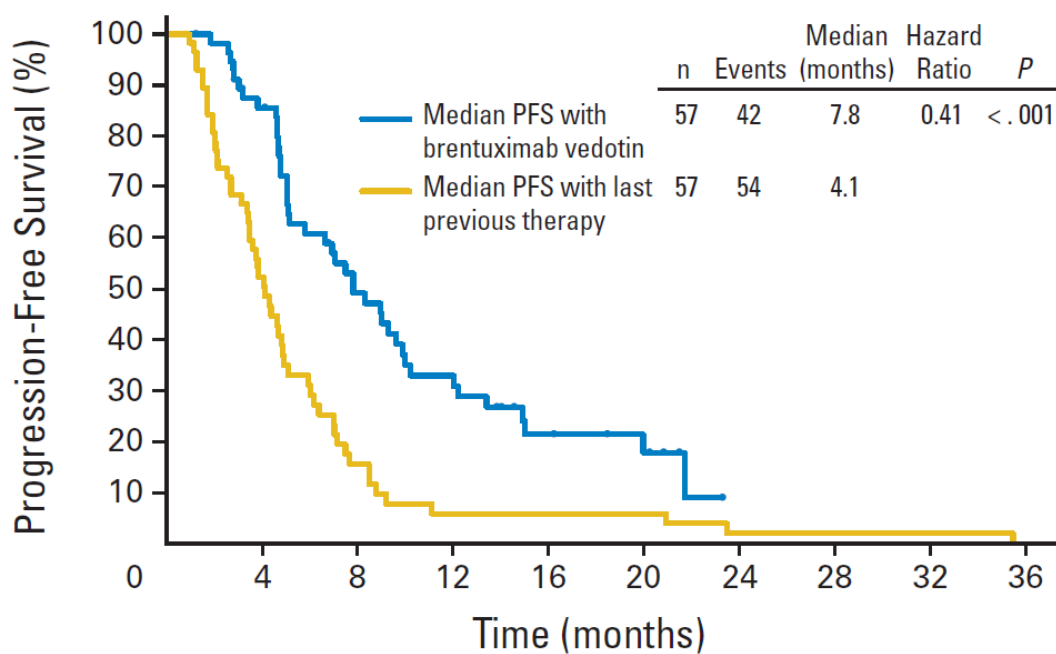


**Eltelt idő jellegű végpont: és akkor most jöjjön az összehasonlítás**





**Eltelt idő jellegű végpont: végül mindez a gyakorlatban**



| No. at risk (events) |        |         |         |         |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Brentuximab vedotin  | 57 (0) | 46 (8)  | 25 (27) | 16 (35) | 8 (40) | 5 (41) | 0 (42) | 0 (42) | 0 (42) | 0 (42) |
| Prior therapy        | 57 (0) | 28 (27) | 8 (46)  | 3 (51)  | 3 (51) | 3 (51) | 1 (53) | 1 (53) | 1 (53) | 0 (54) |

Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.

## A HR definíciója

- Hányszorosa a kezelt csoport hazardja a kontrollcsoporténak?
- Na de melyik időpontban?
- Mindegy! (Mert mindegyik időpontban ugyanannyiszorosa)
- Ezt hívjuk úgy, hogy a hazardok proporcionálisak, a HR csak ilyen esetben értelmezhető egyértelműen
- (Az nem kötelező, hogy egyenes legyen a hazard görbéje, lehet bármilyen alakú, csak a két csoport hányadosa legyen azonos minden időpillanatban)

## A HR interpretációja

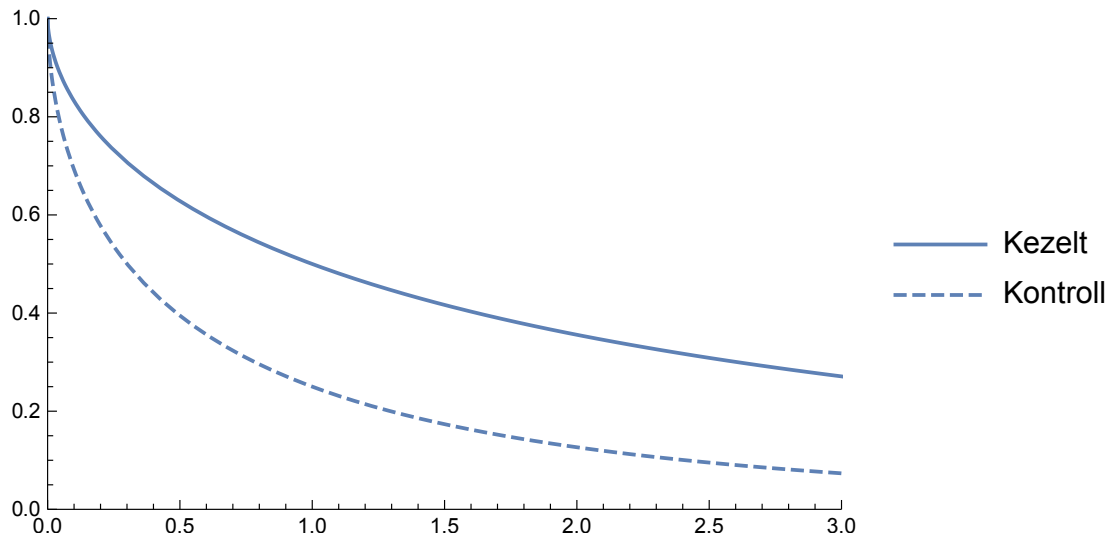
- Sokszor valamiféle „sebességként” kezelik (első ránézésre érthető módon, mi is azt mondtuk, hogy „milyen gyorsan” fogynak a betegek), például ilyeneket mondva:
  - kétszer hamarabb vagy kétszer gyorsabban halnak meg kezelés nélkül a betegek...
  - kétszer annyian halnak meg adott időpontban...
  - kétszer annyian halnak meg adott időpontig...
  - kétszer valószínűbb, hogy meghalnak kezelés nélkül...
- Ezen megfogalmazások mindegyike hibás!
- A sebesség-analógia félrevezető: a sebesség értelmezhető egy konkrét autóra, de a „milyen gyorsan fogynak” megközelítés csak betegek egy csoportjára: az teljesen értelmezhető, hogy a betegek ezen csoportja ebben az időpontban 1%/nap gyorsasággal fogy, azaz hal meg (mert például 1 nap alatt 100-ból 1 halt meg), de ez egy konkrét betegre értelmetlen, hiszen ő nem tud 1 nap alatt 1%-ig meghalni...

Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Aug;48(8):2787-92.

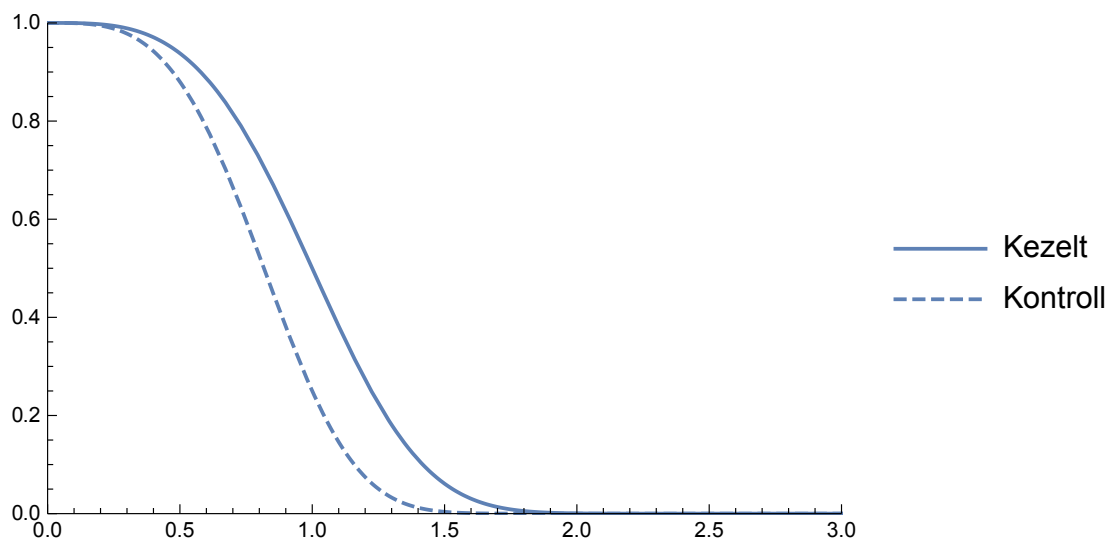
## A HR előnyei és hátrányai

- Felhasználja a teljes túlélési görbét (nem csak egy pontját, mint a fix idejű túlélési arány vagy a medián túlélési idő)
- De kérdés, hogy a proportionalitás teljesül-e
- Figyelni kell az interpretációval, ahogy az előbb láttuk
- A HR relatív mutató, ráadásul még a túlélési görbe alakjától is függ: végeredményben a klinikailag releváns hatást egyáltalán nem biztos, hogy úgy jellemzi, ahogy azt intuitíve várnánk

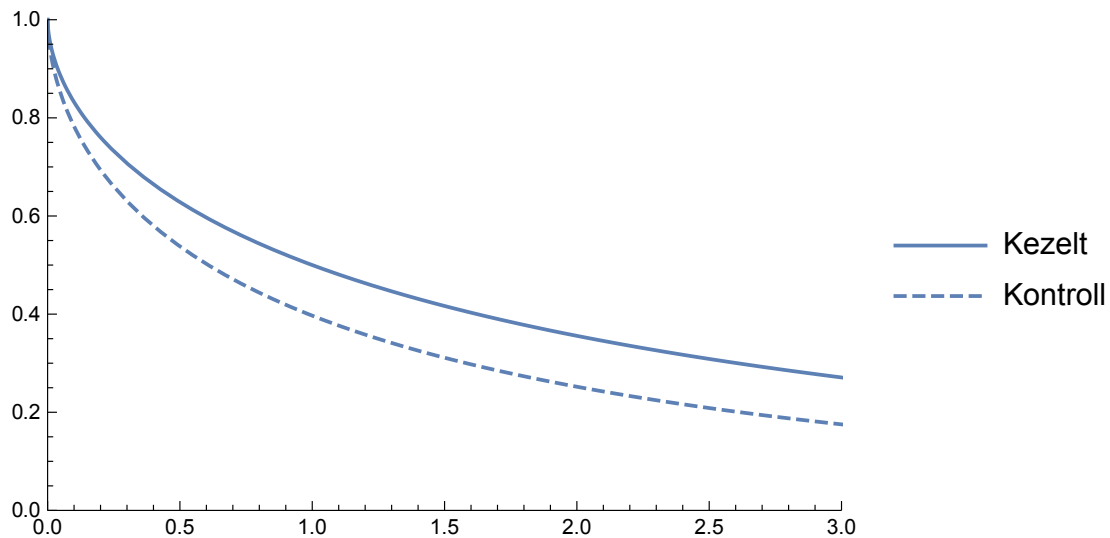
**Remek kezelés:  $HR=0,5$**



**Ugyanolyan (???) remek kezelés:  $HR=0,5$**



**Gyengécske kezelés:  $HR=0,75$**



### A HR mint a klinikai előny mutatója

- Biztos, hogy ezek így stimmelnek?!
- A HR sajnos itt még a túlélési görbe alakjától is függ
- Mindig érdemes abszolút metrikával kiegészíteni
- (A lesajnált fix idejű túlélési arány és a medián túlélési idő legalább az!)
- De ez sem problémamentes, lásd mindjárt...

### Egy általános gondolat a relatív és abszolút metrikákhoz

- Az abszolút metrika (ARR, medián túlélési különbség, 1 éves túlélési arány különbség stb.) felfogható származtatott mutatóként: a relatív metrika (RR, OR, HR stb.) és a baseline kockázat szorzata
- Bár esetről esetre meg lehetne vizsgálni, de *nagy általánosságban* az mondható, hogy
  - az abszolút metrikák fontosak a klinikai döntéshozatalhoz,
  - kutatásban viszont a relatívat érdemes lemérni, mert azok jobban átvihetők más populációkra is
- (Tehát a relatív eredmény stabilabb: lehet, hogy más populációban eltérő a baseline kockázat, de a tapasztalat az, hogy a relatív viszony *ilyenkor is* nagyon hasonló lesz – ezt többek között az is jól alátámasztja, hogy az alcsoport-analízisekben általában elég konzisztensek szoktak lenni a relatív metrikák)
- Mi a baj a korábbi sztatinos példával?

Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ*. 1999 Jun 5;318(7197):1548-51. Ferenci T. Absolute risk reduction may depend on the duration of the follow-up. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Dec;10(12):1409-1410.

## A mutató stabilitásának kérdése: a sztatínok esete

| Kísérlet neve   | Kontrollcsoport rizikója | Relatív rizikó | Abszolút rizikó-különbség | Utánkövetés hossza [év] |
|-----------------|--------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------|
| JUPITER         | 0,48%                    | 0,81 (-19%)    | 0,09 %pont                | 1,9                     |
| AFCAPS/TextCAPS | 0,76%                    | 0,68 (-32%)    | 0,24 %pont                | 5,2                     |
| ASCOT-LLA       | 1,60%                    | 0,90 (-10%)    | 0,16 %pont                | 3,3                     |
| WOSCOPS         | 2,22%                    | 0,68 (-32%)    | 0,70 %pont                | 4,9                     |
| CARE            | 6,26%                    | 0,86 (-14%)    | 0,87 %pont                | 5                       |
| HPS             | 9,13%                    | 0,83 (-17%)    | 1,52 %pont                | 5                       |
| 4S              | 9,31%                    | 0,66 (-34%)    | 3,19 %pont                | 5,4                     |
| LIPID           | 9,62%                    | 0,76 (-24%)    | 2,28 %pont                | 6,1                     |
| PROSPER         | 10,06%                   | 0,86 (-14%)    | 1,38 %pont                | 3,2                     |

## Az abszolút és relatív metrikák használata

- Azaz az általában jó stratégia: kutatásban relatívat mérni, de aztán azt a konkrét klinikai szituációban kontextusba helyezni
- A cél: „additive at the point of analysis but relevant at the point of application” (Stephen Senn)

Senn S. At odds with reality. <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/27/odds-reality>

## Egy illusztráció az abszolút és relatív metrikákhoz...

### ICS-LAMA-LABA vs. LAMA-LABA COPD-ben

The rate of moderate or severe exacerbations during treatment among patients assigned to triple therapy was 0.91 per year, as compared with [...] 1.21 per year among those assigned to umeclidinium-vilanterol (rate ratio with triple therapy, 0.75; 95% CI, 0.70 to 0.81; 25% difference;  $P < 0.001$ ).

- Szokásos sztori: a relatív („25%-os csökkenés”) jó lehet mint kísérletben kimérendő eredménye...
- ...de a klinikai döntéshozatalhoz az abszolút lesz a fontos!
- A másik fontos: a kontextusba helyezés, például a mi betegünknek a baseline kockázata is nagyobb (a vizsgálatban egészségesebb alanyok voltak!), mondjuk 1,6 exacerbáció/év
- *Feltéve*, hogy a gyógyszer relatív hatása állandó, a tripla kombinációval  $1,6 \cdot 0,75 = 1,2$  exacerbációja lesz évente

### Egy illusztráció az abszolút és relatív metrikákhoz...

- A különbség  $(1,6-1,2=)$  0,4 exacerbáció/év
- Még kifejezőbb ha úgy fogalmazunk:  $(1/0,4=)$  2,5 évig kell egy beteget kezelnünk ezzel ahhoz, hogy *egy* exacerbációt megelőzzünk
- Biztos megéri 2,5 évnyi kezelés mellékhatásainak kitenni egy beteget *egy* exacerbáció megelőzése végett? Biztos megéri 2,5 évnyi kezelést kifizettetni *egy* exacerbáció megelőzése végett? (ezek persze már nem statisztikai kérdések, de a „statisztika” segít abban, hogy jól megfogalmazzuk/megértsük, hogy egyáltalán mi a kérdés!)

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1671-1680.

### ...és egy – nagyon fontos – továbbgondolás

- A másik nagy előny ez abszolút metrikáknak, hogy megkönnyíti a különböző kimenetek egymással történő összevetését

#### ICS-LAMA-LABA vs. LAMA-LABA COPD-ben

[T]he risk of clinician-diagnosed pneumonia was significantly higher with triple therapy than with umecclidinium–vilanterol, as assessed in a time-to-first event analysis (hazard ratio, 1.53; 95% CI, 1.22 to 1.92;  $P<0.001$ ).

- A 25% exacerbáció rizikó csökkenés *összevethetetlen* az 53%-os pneumoniabeli növekedéssel! (hiszen teljesen mások a baseline rizikók)
- Ha azonban jobban megnézzük a kéziratot, akkor láthatjuk, hogy az ICS-LAMA-LABA csoportban a pneumonia rizikója 95,8/1000 betegév, a LAMA-LABA csoportban 61,2/1000 betegév
- Ez lehetővé teszi, hogy abszolút metrikát számoljunk: a tripla kombináció  $(0,0958-0,0612=)$  0,0346/évvel növeli a pneumonia rizikóját (mondjuk, hogy itt a betegünk baseline rizikója ugyanaz, mint a kutatásban)
- Azaz a szokásos további átszámítással:  $(1/0,0346=)$  28,9 évnyi kezeléssel okozunk *egy* többlet tüdőgyulladást

### Különböző végpontok összevethetősége

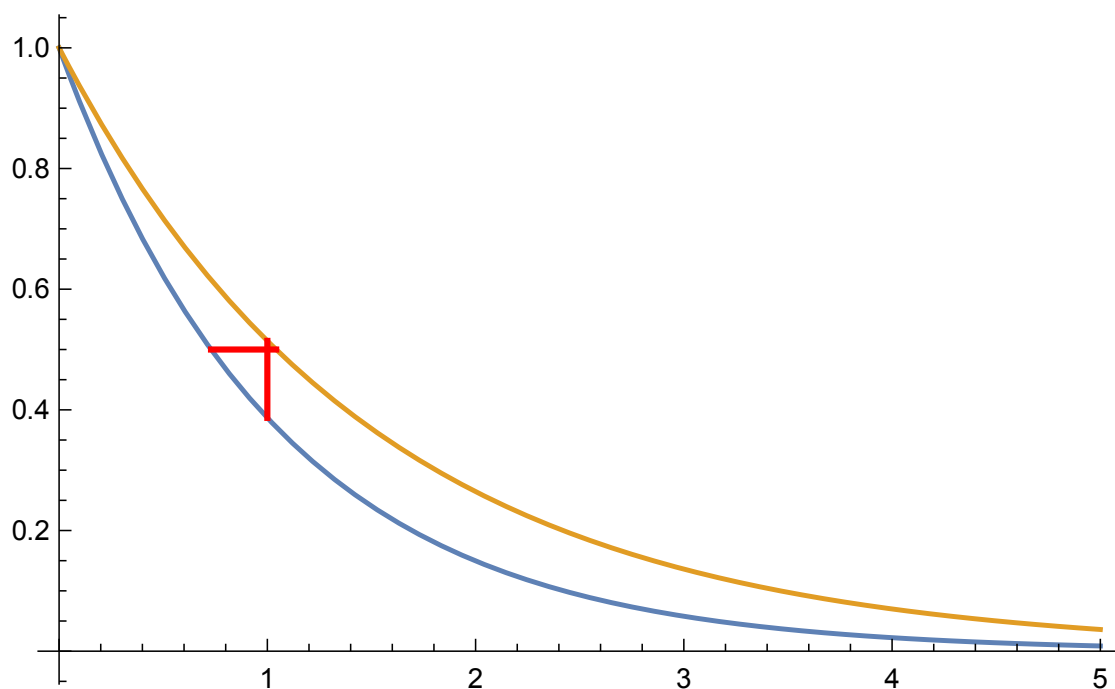
- És most már ordít, hogy miért beszélhetünk „összevethetőség megteremtéséről”: ez magyarul azt jelenti, hogy kb. 11,5 exacerbációt előzünk meg 1 tüdőgyulladás árán!

- Megint csak: az nyilván nem statisztikai kérdés, hogy ez megéri-e, „ér-e” 11,5 exacerbációt 1 pneumonia – de így legalább látjuk, mégpedig klinikailag értelmes, releváns módon, hogy egyáltalán mit kell összevetni! (a százalékos változásokból ez nem derült ki!)
- (Megjegyzés: út az exacerbáció és a pneumonia közös nevezőre hozására: életév-veszteség, minőséggel korrigált életév-veszteség...)

### Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek

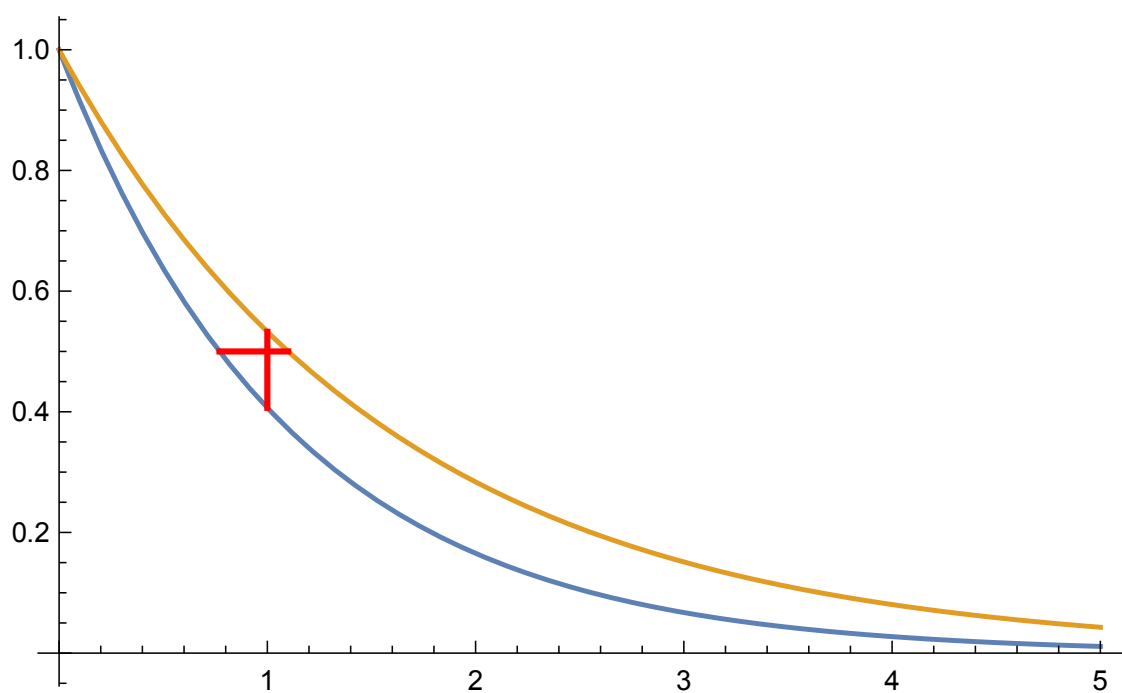
- Eltelt idő jellegű végpont esetén a két abszolút jellegű mutató (medián túlélés növekedés és fix – például 1 éves – túlélési arány javulás) sajnos *ellentmond egymásnak!*
- A következő ábrákon pontosan ugyanolyan a túlélési görbe alakja, pontosan ugyanúgy rögzítetten 0,7 a HR, az egyetlen különbség, hogy a kontrollcsoport milyen gyorsan hal (mekkora a baseline rizikó)

### Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek



Snapi S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

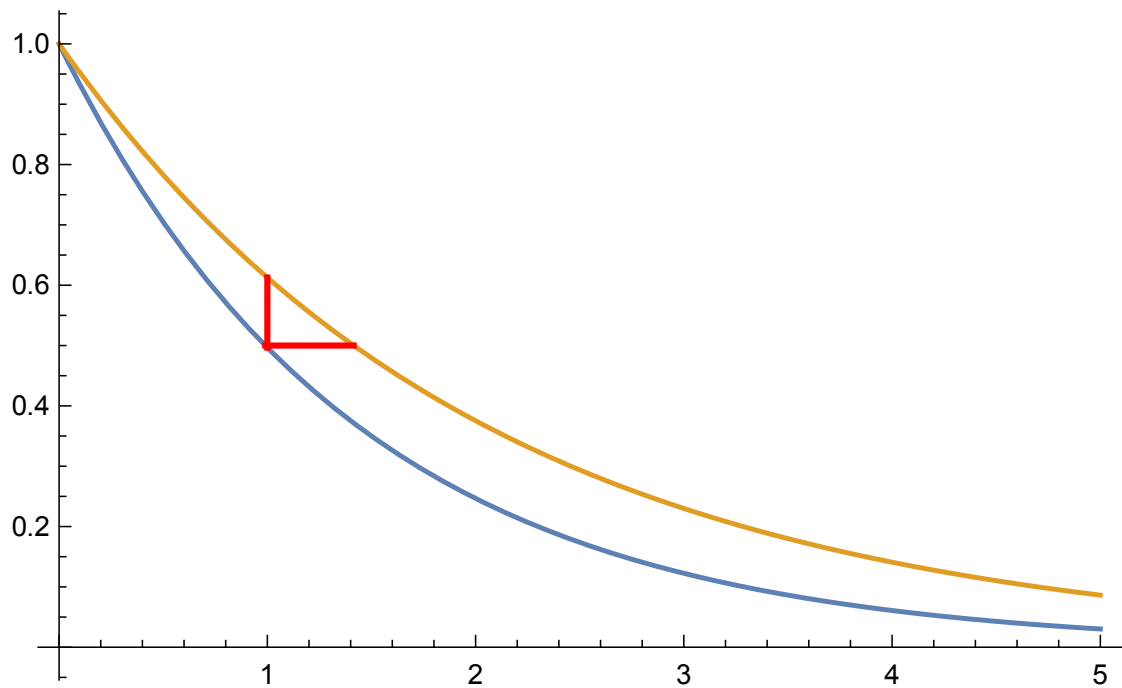
### Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek



Snappinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

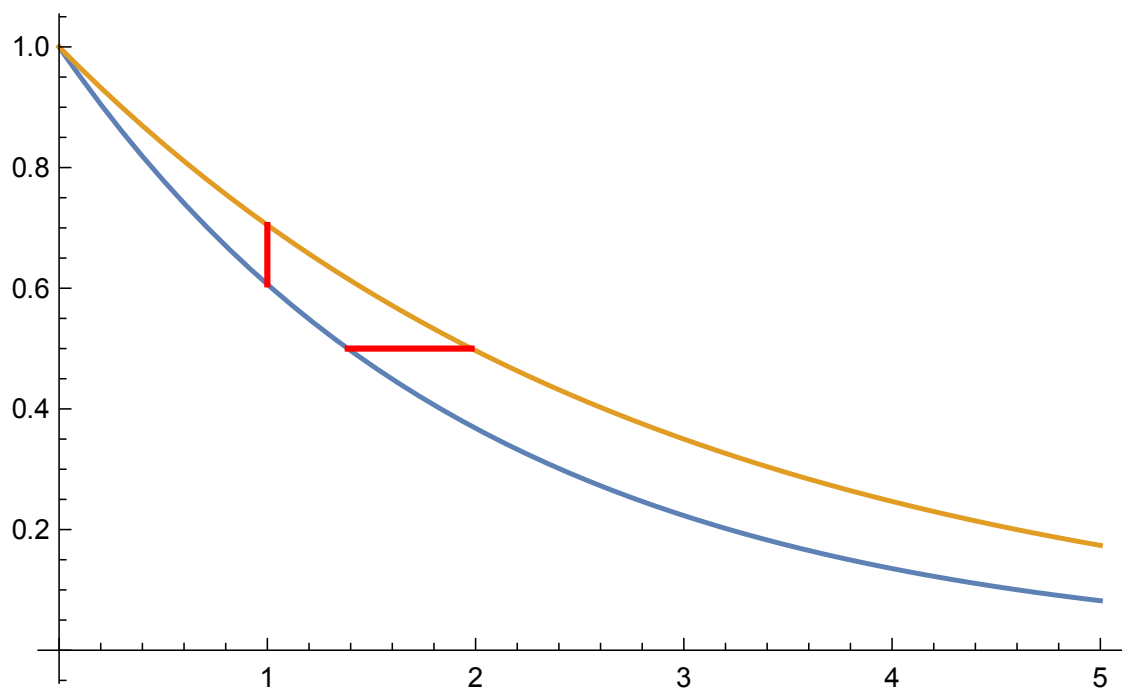
**Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek**



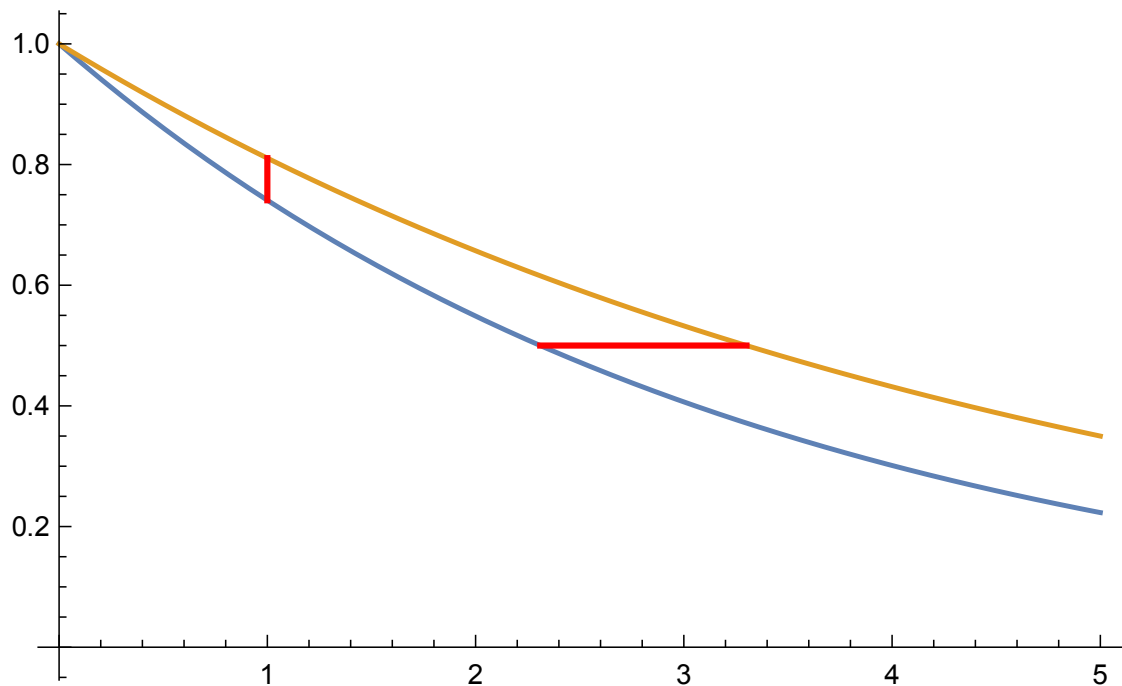


Snappinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

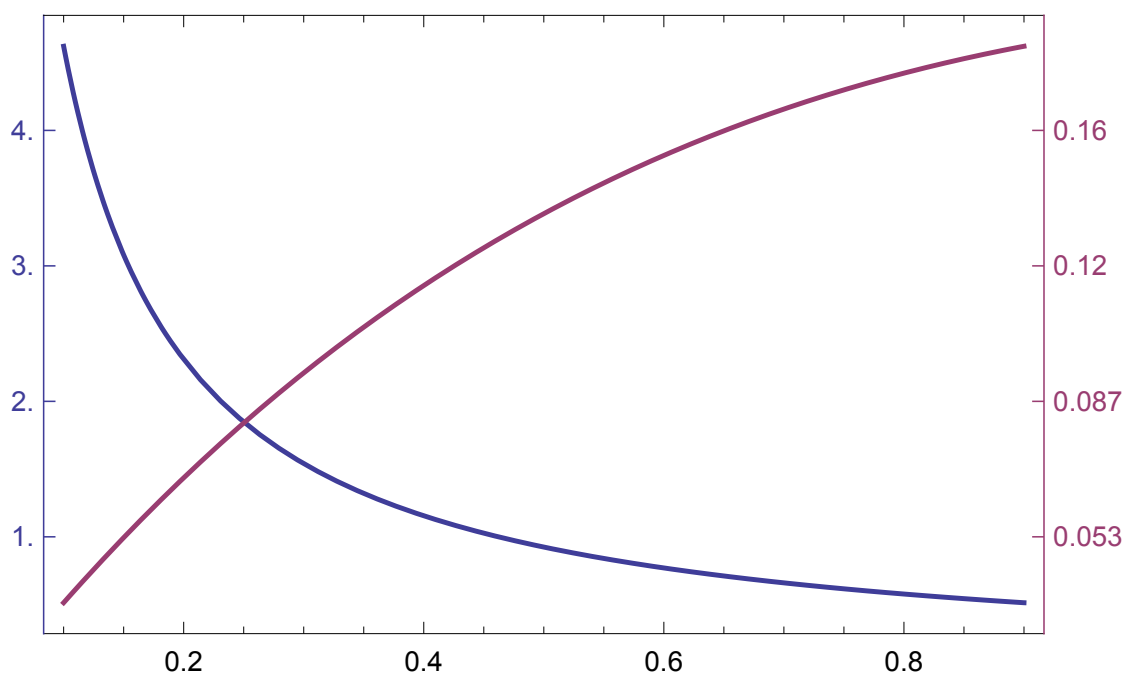
### Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek



### Sajnos az abszolút mutatók sem problémamentesek

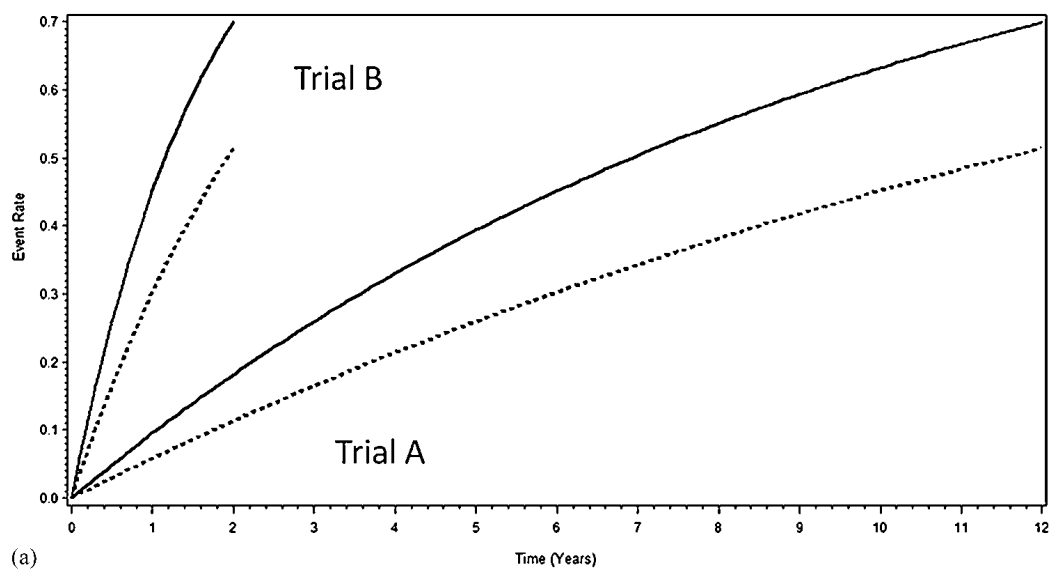


### A két mutató ellentmondása



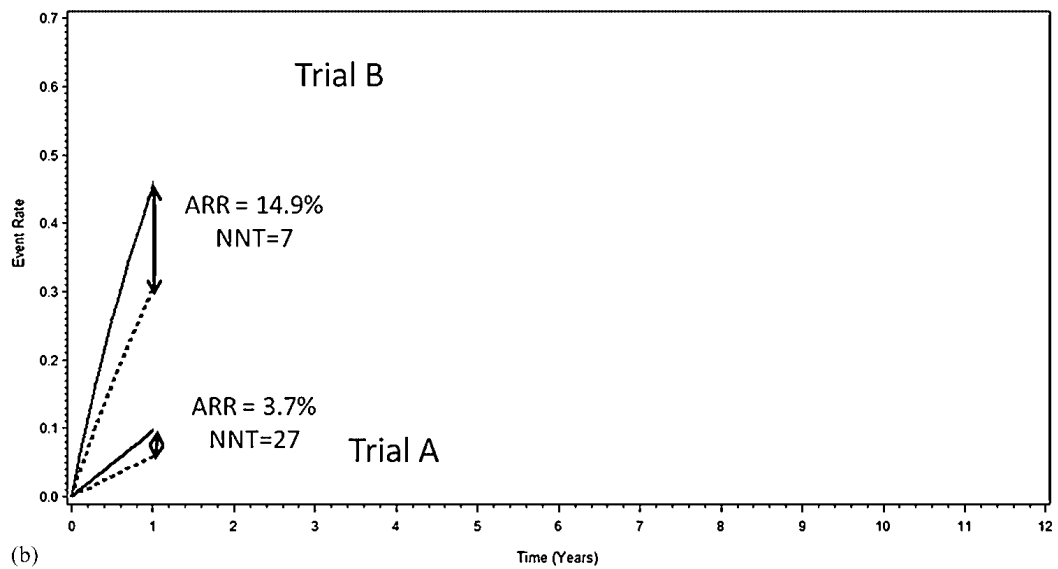
Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

### Az ellentmondás egy konkrét illusztrációja



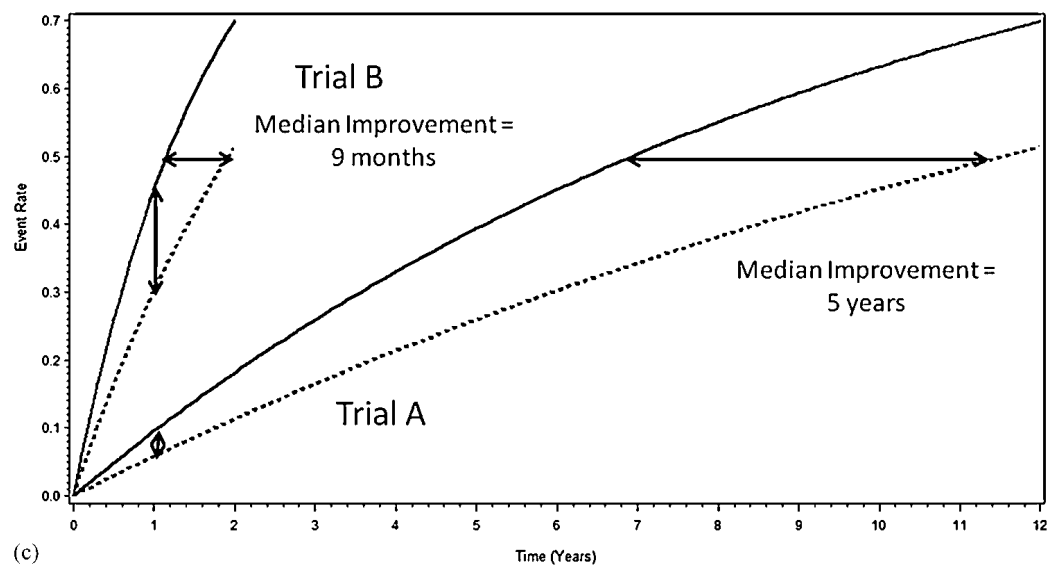
Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

### Az ellentmondás egy konkrét illusztrációja



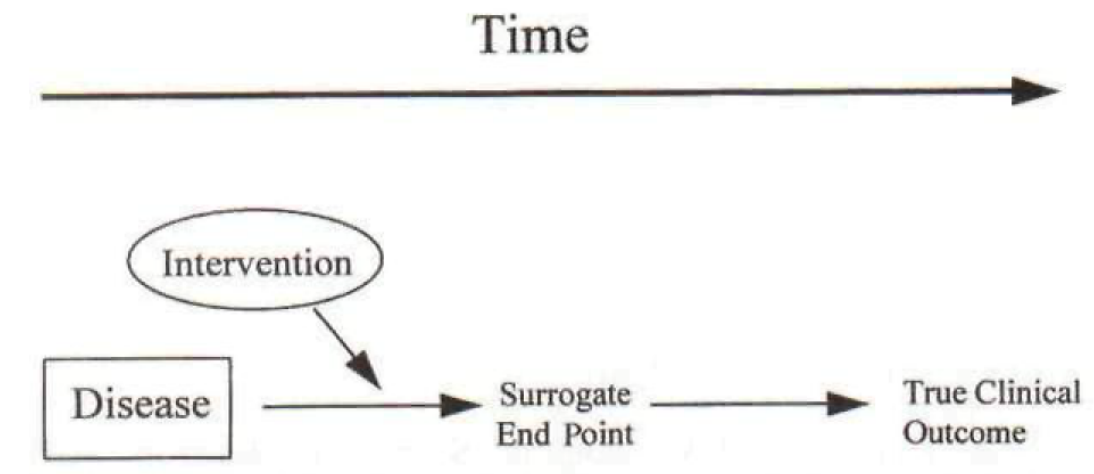
Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

### Az ellentmondás egy konkrét illusztrációja



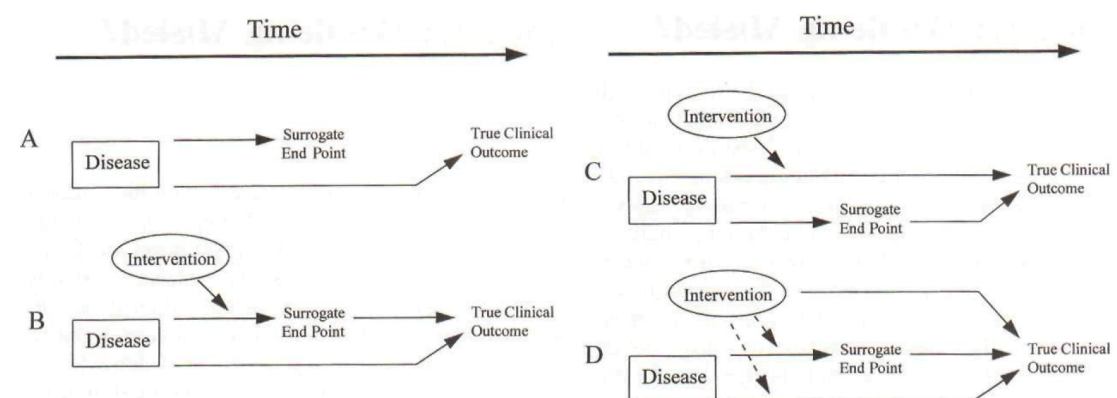
Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Stat Med. 2011 Aug 30;30(19):2341-8.

## Kemény vs. surrogate végpont: ami az optimális



Tételmondat: a jó surrogate-séghez *nem* elég, hogy jól korrelált legyen („correlate does not a surrogate make”)! Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):605-13.

## Kemény vs. surrogate végpont: ami baj lehet



Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):605-13.

## Kemény vs. surrogate végpont: pár példa

**Table 1. Speculation on Reasons for Failures of Surrogate End Points\***

| Disease and Intervention             | End Points                               |                                 | Settings in Figure 1† |   |    |    |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|---|----|----|
|                                      | Surrogate                                | Clinical                        | A                     | B | C  | D  |
| Cardiologic disorder                 |  |                                 |                       |   |    |    |
| Arrhythmia                           |  |                                 |                       |   |    |    |
| Encainide; flecainide                | Ventricular arrhythmias                  | Survival                        |                       | + |    | ++ |
| Quinidine; lidocaine                 | Atrial fibrillation                      | Survival                        |                       | + |    | ++ |
| Congestive heart failure             |  |                                 |                       |   |    |    |
| Milrinone; flosequinan               | Cardiac output; ejection fraction        | Survival                        |                       | + |    | ++ |
| Elevated lipid levels                |  |                                 |                       |   |    |    |
| Fibrates; hormones; diet; lovastatin | Cholesterol levels                       | Survival                        |                       | + |    | ++ |
| Elevated blood pressure              |  |                                 |                       |   |    |    |
| Calcium channel blockers             | Blood pressure                           | Myocardial infarction; survival |                       | + |    | ++ |
| Cancer                               |  |                                 |                       |   |    |    |
| Prevention                           |  |                                 |                       |   |    |    |
| Finasteride                          | Prostate biopsy                          | Symptoms; survival              | ++‡                   |   |    |    |
| Advanced disease                     |  |                                 |                       |   |    |    |
| Fluorouracil plus leucovorin         | Tumor shrinkage                          | Survival                        |                       | + |    | ++ |
| Other diseases                       |  |                                 |                       |   |    |    |
| HIV infection or AIDS                |  |                                 |                       |   |    |    |
| Antiretroviral agents                | CD4 levels; viral load                   | AIDS events; survival           |                       | + | +  | +  |
| Osteoporosis                         |  |                                 |                       |   |    |    |
| Sodium fluoride                      | Bone mineral density                     | Bone fractures                  | +                     |   |    | +  |
| Chronic granulomatous disease        |  |                                 |                       |   |    |    |
| Interferon-γ                         | Bacterial killing; superoxide production | Serious infection               |                       |   | ++ |    |

\* AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; HIV = human immunodeficiency virus; + = likely or plausible; ++ = very likely.

† A = surrogate end point not in causal pathway of the disease process; B = of several causal pathways of the disease, the intervention only affects the pathway mediated through the surrogate; C = the surrogate is not in the pathway of the intervention's effect or is insensitive to its effect; D = the intervention has mechanisms of action that are independent of the disease process.

‡ In settings in which only latent disease is prevented.

Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med.* 1996 Oct 1;125(7):605-13.

## Végpontok összefogása

- A legfontosabb ok: dúsítja a végpontok számát, ezáltal növeli az erőt (adott mintanagysággal kisebb különbséget is ki tudunk mutatni, illetve ugyanazon különbség kimutatásához elég kisebb mintanagyság is)
- Védelem az ellen, ha a terápia csak konvertálja a végpontot
- De: ugyanazon biológiai jelenség manifesztációit mérjük, de azért ne túlságosan ugyanazt
- Mely komponens változása adta az összesített változást...?
- Extrém széles összefogás kérdései (pl. UKPDS)

Moyé L. Introduction to Composite Endpoints. In: Moyé L. *Multiple Analyses in Clinical Trials – Fundamentals for Investigators*. Springer, 2003.

## Egy példa: UKPDS

|                       | Active rx.<br>(n = 2729) | Conv. rx.<br>(n = 1138) | <i>P</i> -value | Rel. risk | 95% CI*        |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|-----------|----------------|
| Composite endpoints   | 963                      | 238                     | 0.029           | 0.88      | [0.79 – 0.99]  |
| Fatal endpoints       | 285                      | 129                     | 0.340           | 0.90      | [0.73 – 1.11]  |
| Fatal MI              | 207                      | 90                      | 0.630           | 0.94      | [0.68 – 1.30]  |
| Stroke deaths         | 43                       | 15                      | 0.600           | 1.17      | [0.54 – 2.54]  |
| Renal deaths          | 8                        | 2                       | 0.530           | 1.83      | [0.21 – 12.49] |
| Glucose related**     | 1                        | 1                       | 0.523           | 0.420***  | [0.03 – 6.66]  |
| Sudden death          | 24                       | 18                      | 0.047           | 0.54      | [0.24 – 1.21]  |
| Death from PVD****    | 2                        | 3                       | 0.120           | 0.26      | [0.03 – 2.77]  |
| Nonfatal endpoints    |                          |                         |                 |           |                |
| Nonfatal MI           | 197                      | 101                     | 0.067           | 0.79      | [0.58 – 1.09]  |
| Angina pectoris       | 177                      | 72                      | 0.910           | 1.02      | [0.71 – 1.46]  |
| Major stroke          | 114                      | 44                      | 0.720           | 1.07      | [0.68 – 1.69]  |
| Amputation            | 27                       | 18                      | 0.990           | 0.81      | [0.28 – 1.33]  |
| Blindness             | 78                       | 38                      | 0.390           | 0.84      | [0.51 – 1.40]  |
| Renal failure         | 16                       | 9                       | 0.450           | 0.76      | [0.53 – 1.08]  |
| Photocoagulation***** | 207                      | 117                     | 0.003           | 0.71      | [0.53 – 0.96]  |

UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.