



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.



NICE National Institute for
Health and Care Excellence



Zorginstituut Nederland

Surrogaatuitkomstmaten in kosteneffectiviteitsanalyse voor gebruik bij pakketbeheer (health technology assessment; HTA)

Whitepaper

Januari 2025

1	Inleiding	3
2	Achtergrond	5
3	Aanbevelingen	7
3.1	Algemene aanbevelingen	7
3.1.1	Gestandaardiseerde definities voor surrogaatuitkomstmaten.....	7
3.1.2	Overwegingen voor het ontwerpen van studies om de effectiviteit en veiligheid van technologieën te beoordelen	7
3.2	Aanbevelingen bij het overwegen van een surrogaatuitkomstmaat eindpunt in economische modellering voor besluitvorming	8
3.2.1	Structuur van een gezondheidseconomisch model voor een technologie met een surrogaatuitkomstmaat	8
3.2.2	Selectie en opname van uitkomsten voor het schatten van het behandelingseffect in economische modellen	9
3.2.3	Validatie van surrogaatuitkomstmaten.....	9
3.2.4	Beoordelen van de onzekerheid in het economische model	11
3.2.5	Rapporteren van een economisch model waarin gebruik is gemaakt van een surrogaat	11
4	Referenties	17
5	Betrokkenen bij het rapport.....	23
5.1	Taak leiders	23
5.2	Leden van de werkgroep	23

1 Inleiding

Surrogaatuitkomstmaten zijn biomarkers of andere intermediaire uitkomsten die het behandel-effect op een definitief klinische uitkomst (kunnen) voorspellen. Het onderwerp surrogaatuitkomstmaten in de kosteneffectiviteitsanalyse is relevant voor veel HTA-organisaties (Health Technology Assessment). Dit komt door het toenemende gebruik hiervan in de markttoelating, wat kan leiden tot een gebrek aan gegevens over de effectiviteit op lange termijn wanneer nieuwe zorginterventies op de markt komen.

Sommige HTA-organisaties hebben methodologische richtlijnen gepubliceerd over de aanvaardbaarheid van het gebruik van surrogaatuitkomstmaten bij besluitvorming. De mate van gedetailleerdheid varieert echter sterk en er zijn beperkte richtlijnen voor validatie en overwegingen voor economische modellering. Bovendien is er, ondanks de uitgebreide gepubliceerde algemene methodologische richtlijnen voor de conceptualisering van economische modellen en *evidence* synthese, nog steeds onduidelijkheid over de manier waarop met surrogaatuitkomstmaten moeten worden omgegaan, met name bij het conceptualiseren van een gezondheidseconomisch model.

In deze context heeft een werkgroep van HTA-organisaties samengewerkt om aanbevelingen te formuleren over de best practices bij het gebruik van surrogaatuitkomstmaten in gezondheidseconomische modellen om besluitvorming te ondersteunen. Het project werd geleid en gecoördineerd door het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in het Verenigd Koninkrijk. De werkgroep bestond uit de volgende leden:

- Canada's Drug Agency (CDA-AMC), voorheen het Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Het Institute for Clinical and Economic Review (ICER) in de VS
- Het Australian Department of Health And Aged Care
- Zorginstituut Nederland (ZIN)
- Het Institute for Technology Assessment in Health (IETS) in Colombia

- Rubix Health in de VS.

De leden van de werkgroep hadden de leiding over verschillende taken en de resultaten van elke taak werden vervolgens gebruikt om best practices te bepalen voor het omgaan met surrogaatuitkomstmaten in gezondheidseconomische modellering. De definitieve aanbevelingen zijn bedoeld om naast bestaande richtlijnen voor economische analyses te worden gebruikt bij het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat, en omvat overwegingen met betrekking tot:

- definitie
- rechtvaardiging/verantwoording
- toepassing
- statistische validatie
- integratie
- rapportage
- benaderingen om onzekerheid te kwantificeren en te presenteren.

De aanbevelingen zijn een consensus van de werkgroepleden en zijn bedoeld voor iedereen die betrokken is bij de ontwikkeling van gezondheidseconomische modellen voor pakketbeheer. De aanleiding voor dit rapport waren de uitdagingen die voortvloeien uit veranderingen in farmaceutische klinische studies en regulatoire beslissingen. Veel aanbevelingen in dit document zijn echter algemeen toepasbaar voor andere zorginterventies omdat de werkgroep bestond uit mensen met een ruime ervaring met HTA.

De auteurs van dit rapport erkennen de bijdragen van alle leden van de werkgroep en die van andere HTA-organisaties, en van academische collega's en deelnemers aan de focusgroepen die een bijdrage aan dit rapport hebben geleverd of hebben meegelezen. Aan het einde van het rapport vindt u een lijst met betrokkenen.

2 Achtergrond

HTA wordt door veel gezondheidszorgsystemen gebruikt voor vergoedingsaanbevelingen voor nieuwe technologieën en om informatie aan te leveren voor prijsonderhandelingen. Er zijn verschillen tussen de zorgstelsels als het gaat om de exacte manier waarop HTA wordt gebruikt, zowel wat betreft de reikwijdte van de beoordeelde technologieën (bijvoorbeeld geneesmiddelen, hulpmiddelen en interventieprocedures) als de methoden die worden gebruikt bij de besluitvorming. In het algemeen zal HTA echter proberen de toegevoegde waarde van een nieuwe technologie (de klinische of relatieve effectiviteit van de nieuwe technologie ten opzichte van een relevante vergelijkbare technologie) en de gevolgen voor de kosten en/of de budgetimpact te beoordelen om te bepalen of de technologie vergoed moet worden vanuit het collectieve zorgstelsel. In HTA wordt vaak een levenslange of lange termijn tijdshorizon gebruikt om zo de toekomstige effecten en kosten van een nieuwe technologie te beoordelen.

In verschillende landen is een kosteneffectiviteitsanalyse onderdeel van HTA, waarbij gebruik kan worden gemaakt van simulatiemodellen om een schatting van de eindresultaten te maken. Dergelijke modellen vereisen bewijzen over de effectiviteit en de kosten van de nieuwe technologie op lange termijn ten opzichte van eventuele relevante vergelijkende behandelingen.

Surrogaatuitkomstmaten (biomarkers of andere intermediaire uitkomsten die het effect van de behandeling op een definitief klinisch resultaat voorspellen) worden echter steeds vaker gebruikt bij de markttoelating van nieuwe technologieën. In de afgelopen 30 jaar was meer dan de helft van de markttoelatingen voor nieuwe geneesmiddelen en biologische behandelingen door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), het European Medicines Agency (EMA) en Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan gebaseerd op gegevens afkomstig uit klinische studies, met een biomarker als een surrogaat uitkomstmaat. (Ciani et al., 2023). Producten waaraan tussen 2011 en 2018 een voorwaardelijke of versnelde goedkeuring door het EMA is verleend, zijn voornamelijk gebaseerd op niet-gevalideerde surrogaatuitkomstmaten (Schuster Bruce et al., 2019). Dit betekent dat er

vaak een gebrek is aan gegevens over de effectiviteit op lange termijn voor nieuwe gezondheidstechnologieën die op de markt komen. Dit zorgt voor uitdagingen voor HTA-organisaties wanneer zij gegevens over de effectiviteit nodig hebben voor de beoordeling van de klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit van technologieën. Dit is vooral een uitdaging wanneer de surrogaatuitkomstmaat nieuw is en er geen duidelijke verbanden met de uiteindelijke relevante resultaten zijn. Het is niet ongebruikelijk dat beleidsmakers aanbevelingen moeten doen zonder onderbouwd bewijs dat surrogaatuitkomstmaten valideert.

Uit het onderzoek van Ciani et al. (2023) (Ciani et al., 2023) kwamen inconsistenties naar voren in de manier waarop surrogaatuitkomstmaten worden gedefinieerd en beoordeeld door clinici, *regulators* (e.g. FDA en EMA) en HTA-organisaties. *Regulators* verwijzen meestal alleen naar biomarkers (fysieke tekenen of laboratoriummetingen die indicatoren zijn van normale biologische processen, pathogene processen of reacties op een blootstelling of interventie) als surrogaatuitkomstmaten, terwijl alle andere eindpunten als finale uitkomsten worden beschouwd (U.S. Food and Drug Administration et al., 2016). HTA-organisaties en clinici hanteren echter een bredere definitie van surrogaatuitkomstmaten; deze omvat zowel biomarkers als andere zogenaamde 'intermediaire' uitkomsten. Ciani et al. (2023) heeft een kader voorgesteld om te bepalen of de uitkomst van een onderzoek een 'intermediaire' uitkomst of een definitieve uitkomst is, om zo duidelijkheid te verschaffen en consistentie te bevorderen (Ciani et al., 2023).

Er is een aantal gepubliceerde methodologische richtlijnen voor het gebruik van surrogaatuitkomstmaten bij besluitvorming. De mate van gedetailleerdheid varieert echter, en er is een beperkte instructie voor het gebruik van surrogaatuitkomstmaten voor economische modellering. Dit rapport is bedoeld om een aantal van deze hiaten aan te pakken. (Bujkiewicz et al., 2019; Caro et al., 2012; Roberts et al., 2012)

3 Aanbevelingen

In dit hoofdstuk worden algemene overwegingen en aanbevelingen gegeven voor modelconceptualisering als er sprake is van surrogaatuitkomstmaten. De aanbevelingen zijn bedoeld als aanvulling op de bestaande best practices voor modelconceptualisering (Bujkiewicz et al., 2019; Caro et al., 2012; Roberts et al., 2012), waarbij gebruik wordt gemaakt van de bevindingen van de verschillende activiteiten die in het kader van dit project zijn uitgevoerd. De aanbevelingen zijn gericht op alle belanghebbende partijen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van gezondheidseconomische modellen voor besluitvorming. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, technologieontwikkelaars, beleidsmakers en academische groepen die hen ondersteunen. In tabel 1 staan de aanbevelingen samengevat.

3.1 Algemene aanbevelingen

3.1.1 Gestandaardiseerde definities voor surrogaatuitkomstmaten

- Er is behoefte aan een gestandaardiseerd raamwerk voor het definiëren van surrogaatuitkomstmaten voor HTA-organisaties. Het door Ciani et al. voorgestelde kader (Ciani et al., 2023), waarin criteria worden uiteengezet voor de categorisering van eindpunten, inclusief biomarkers en andere intermediaire uitkomsten, als surrogaatuitkomstmaten, kan worden gebruikt.
- Er moet ook worden getracht HTA-definities van surrogaatuitkomstmaten af te stemmen op algemeen aanvaarde, evidence-based medicine-benaderingen, zoals voorgesteld in de "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation"-werkgroep (de GRADE-werkgroep, 2013).

3.1.2 Overwegingen voor het ontwerpen van studies om de effectiviteit en veiligheid van technologieën te beoordelen

- Als er klinische uitkomsten zijn om de impact van interventies op het ziekteverloop van de relevante aandoening te beoordelen, neem deze dan op als uitkomstmaat in het onderzoek, zelfs wanneer surrogaatuitkomstmaten worden overwogen.

- Technologieontwikkelaars moeten gebruik maken van bestaande mogelijkheden (bijvoorbeeld wetenschappelijk advies en *early dialogue*) om in een vroeg stadium met *regulators* en HTA-organisaties samen te werken aan de studieopzet voor het verzamelen van bewijs. Zo kan ervoor worden gezorgd dat de geselecteerde uitkomsten en de geplande statistische analyses zijn afgestemd op de verwachtingen en behoeften van deze organisaties.
- Gebruik de volgende richtlijnen voor rapportage indien er sprake is van surrogaatuitkomstmaten in klinische studies:
 - SPIRIT-surrogaat voor onderzoeksprotocollen (Manyara et al., 2024a)
 - CONSORT-surrogaat voor onderzoeksrapporten (Manyara et al., 2024b).

3.2 Aanbevelingen bij het overwegen van een surrogaatuitkomstmaat in economische modellering voor besluitvorming

3.2.1 Structuur van een gezondheidseconomisch model voor een technologie met een surrogaatuitkomstmaat

- De modelstructuur moet het ziekteverloop en belangrijke klinische gebeurtenissen weergeven en niet gestructureerd zijn rond een surrogaatuitkomstmaat.
- De modelstructuur moet worden ontworpen om het besluitvormingsprobleem te weerspiegelen of de onderzoeksvraag te beantwoorden en niet uitsluitend worden gebaseerd op de beschikbaarheid van gegevens.
- Het model moet zo worden gebouwd dat het effect van de behandeling op de surrogaat en de duur van dat effect aanpasbare parameters zijn die binnen het model kunnen worden onderzocht. Bovendien moet het mogelijk zijn om het effect van de surrogaat weg te nemen, zodat de impact van de surrogaat op de resultaten kan worden onderzocht.
- Het model moet ook zodanig worden ontworpen dat nieuwe informatie over de relatie van de surrogaatuitkomstmaat met een harde of definitieve

uitkomstmaat kan worden opgenomen zodra deze beschikbaar is, bijvoorbeeld nieuwe gegevens in een later stadium.

- Beleidsmakers zullen kijken naar reeds ontwikkelde gezondheidseconomische modellen en het nieuwe model in het licht daarvan bekijken. Eerder ontwikkelde gezondheidseconomische modellen die surrogaatuitkomstmaten gebruiken om de kosteneffectiviteit van technologieën voor een aandoening in te schatten, mogen niet worden hergebruikt als een geschiktere modelleringsaanpak kan worden toegepast.

3.2.2 Selectie en opname van uitkomsten voor het schatten van het behandelingseffect in economische modellen

- Als in het kader van het onderzoek gegevens zijn verzameld over een definitieve uitkomstmaat, die het effect van de interventie op de ziekte weergeeft, moet die definitieve uitkomst worden gebruikt in de base-case van de kosteneffectiviteitsanalyse om de besluitvorming te onderbouwen. Wanneer deze aanpak niet wordt gevolgd, moet hier een duidelijke onderbouwing voor worden gegeven.
- Indien in het economische model een surrogaatuitkomstmaat voor het schatten van het behandelingseffect wordt gebruikt, moet het gebruik ervan worden gemotiveerd en moet de relatie van de surrogaat met een definitieve uitkomstmaat op passende wijze zijn geëvalueerd, zoals beschreven in punt 3.2.3
- Bij het overwegen van een gezondheidseconomisch model zullen beleidsmakers bespreken hoe dat zich verhoudt tot de klinische praktijk. De in het gezondheidseconomische model gebruikte uitkomstmaten moeten in de praktijk praktisch te verzamelen zijn, om de kosteneffectiviteit van interventies accuraat weer te geven en om verdere gegevensverzameling mogelijk te maken ter ondersteuning van de besluitvorming.

3.2.3 Validatie van surrogaatuitkomstmaten

- Sterkte van associatie:

- Beschrijf het bewijs voor surrogaatuitkomstmaten op basis van de 3 niveaus die zijn beschreven in Ciani et al. (2017): biologische plausibiliteit van de relatie tussen de surrogaatuitkomst en definitieve uitkomst, bewijs dat een consistent verband aantoont tussen de surrogaatuitkomst en de definitieve uitkomst, en bewijs dat het effect aantoont op basis van een meta-analyse van meerdere RCT's (Ciani et al., 2017).
- Als er bewijs van niveau 1 beschikbaar is, moet de surrogaatrelatie worden gekwantificeerd met behulp van een geschikte statistische methode. Rapporteer de plausibiliteit van de onderliggende aannames en de beperkingen van de gebruikte methoden.
- Indien er geen niveau 1-bewijs beschikbaar is om de surrogaatrelatie te evalueren, moet de biologische plausibiliteit van het surrogaateindpunt worden onderzocht en vastgesteld en moeten ten minste aannames met betrekking tot de relatie tussen veranderingen in het surrogaatresultaat en het effect daarvan op de definitieve uitkomst worden omschreven en gerechtvaardigd.
- De waarde(n) van de correlatiecoëfficiënt(en) uit de statistische validatie moet(en) worden gerapporteerd. Het moet echter worden opgemerkt dat verscheidene maten zijn voorgesteld en dat er geen consensus bestaat voor geen enkele maat over hoe sterk de relatie moet zijn om als valide te worden beschouwd.
- Validatie door experts:
 - Er moet worden gezocht naar input van klinische deskundigen over de plausibiliteit van het surrogaatuitkomstmaat als voorspeller van een definitieve uitkomstmaat.
 - Er moet ook worden gevraagd naar de inbreng van patiënten met de betreffende aandoening bij het bepalen of een surrogaatuitkomst zinvol is of niet.
- Transferabiliteit van surrogaatuitkomsten naar andere contexten:
 - Indien wordt overwogen op basis van een eerder validatieonderzoek bewijsmateriaal over een surrogaatuitkomstmaat te gebruiken, moeten de volgende punten worden afgestemd:

- ◇ populatie
 - ◇ interventies en werkingsmechanisme
 - ◇ setting waarin gegevens worden verzameld
 - ◇ ziekte en ziektestadium.
- Als een validatiestudie betrekking heeft op verschillende populaties, omgevingen, ziektestadia of interventies, dan moet ook de heterogeniteit worden beoordeeld.
 - Deze stappen moeten worden herhaald wanneer nieuwe gegevens later beschikbaar komen, om de geldigheid van de surrogaat te beoordelen in het licht van aanvullend bewijs.

3.2.4 Beoordelen van de onzekerheid in het economische model

- Er moet minimaal het volgende worden onderzocht en samen met de base-case analyse worden gepresenteerd:
 - probabilistische analyses inclusief parameters die de onzekerheid in de surrogaatrelatie weerspiegelen
 - scenarioanalyse (bijvoorbeeld het testen van aannames rond de relatie tussen surrogaat- en definitieve uitkomst, waarbij de best-case en worst-case scenario's worden overwogen) met een rechtvaardiging van de geselecteerde range.
- Overweeg het gebruik van geavanceerde technieken, zoals *Value of Information analyse* om het voordeel te onderzoeken van het verminderen van de belangrijkste onzekerheden die gepaard gaan met het gebruik van een surrogaat en om situaties te identificeren waarin verder bewijs verzamelen al dan niet gerechtvaardigd is.
- Als de onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse zo groot is dat de analyse niet voor besluitvorming kan worden gebruikt, moeten HTA-organisaties met technologieontwikkelaars samenwerken om een oplossing te vinden, bijvoorbeeld door meer bewijsmateriaal te verzamelen.

3.2.5 Rapporteren van een economisch model waarin gebruik is gemaakt van een surrogaat

Gebruik bij het rapporteren over het bewijs van een surrogaatrelatie en het gebruik ervan in een economisch model duidelijke, niet-technische taal. Met behulp van de CONSORT-surrogate extension (Manyara et al., 2024b) moet het volgende worden gerapporteerd bij vergoedingsaanvragen met surrogaatuitkomstmaten (EUnetHTA 21, 2023):

- De definitieve uitkomst die het surrogaateindpunt vervangt.
- Beweegreden voor het gebruik van de surrogaat.
- Biologische of medische rationale over het verband tussen de definitieve uitkomst en de surrogaat.
- Validatie van de surrogaatuitkomstmaat:
 - mate van bewijs voor associatie (Ciani et al., 2021)
 - sterkte van associatie
 - zekerheid van associatie.
- Transferabiliteit afstemming van de bij de validatie gebruikte studies op de populatie, interventie (werkingsmechanisme) en de ziekte waarop de vergoedingsaanvraag betrekking heeft.
- Bijkomende onzekerheden:
 - Indien de surrogaatrelatie niet onderzocht werd in de klinische studie kan worden opgemerkt dat de werkelijke relatie tussen de verandering in de surrogaat en de kans op het optreden van de definitieve eindpunt onbekend is.
 - Als uit de literatuur en/of het advies van een klinisch deskundige blijkt dat de relatie biologisch plausibel is, maar er geen bewijs is dat het effect kwantificeert, kan worden opgemerkt dat hoewel de surrogaatrelatie plausibel is, er onzekerheid bestaat over de kwantificering van de geassocieerde risicoverandering bij patiënten met de onderzochte aandoening.

Tabel 1 Overzicht van aanbevelingen

Aanbeveling	Details
Studies ontwerpen met surrogaten	
Kies de juiste klinische eindpunten/uitkomsten	Gebruik algemeen aanvaarde en robuuste klinische uitkomsten waar beschikbaar, zelfs wanneer meer nieuwere uitkomsten worden overwogen. Als er klinische uitkomsten bestaan om de impact van interventies op de ziekteontwikkeling bij de aandoening te beoordelen, moeten deze als eindpunten in het onderzoek worden opgenomen, zelfs wanneer surrogaatuitkomstmaten worden overwogen.
Neem in vroeg stadium contact op met <i>regulators</i> en HTA-organisaties	Betrokkenheid in een vroeg stadium zal ervoor zorgen dat de geselecteerde uitkomsten en de geplande statistische analyses zijn afgestemd op de verwachtingen van deze organisaties.
Rapporteer de studieopzet en resultaten op de juiste wijze	Er moet gebruik worden gemaakt van SPIRIT-Surrogate for trial protocols (Manyara et al., 2024a) en CONSORT-surrogate for trial protocols (Manyara et al., 2024b).
Een geschikte modelstructuur kiezen	
Bouw het model zo opdat het ziekteverloop en de belangrijkste klinische gebeurtenissen wordt weergegeven	Het model mag niet rond een surrogaatuitkomstmaat of een intermediaire uitkomstmaat worden gebouwd.
Het model moet aansluiten op het besluitvormingsprobleem of de onderzoeksvraag	De modelstructuur mag niet uitsluitend worden bepaald op basis van de beschikbaarheid van gegevens.
Houd op passende wijze rekening met eerdere relevante economische analyses	Eerdere analyses kunnen bijdragen aan de modelstructuurkeuze, maar mogen niet worden herhaald indien een geschiktere benadering voor de modellering kan worden toegepast.
Het selecteren van definitieve uitkomsten voor het economische model	
Kies een passende definitieve uitkomst voor de economische analyse van de base-case	Indien gegevens beschikbaar zijn over een algemeen aanvaarde definitieve uitkomst, moet dit worden gebruikt in de kosteneffectiviteitsanalyse voor de base-case.

Aanbeveling	Details
Geef een rechtvaardiging voor de voorkeur voor een surrogaatuitkomstmaat boven het definitieve eindpunt indien geselecteerd	<p>De keuze voor het surrogaateindpunt moet worden gemotiveerd en op passende wijze worden gevalideerd.</p> <p>De eindpunten die in gezondheidseconomische modellen worden gebruikt, met gebruikmaking van surrogaatuitkomstmaten, moeten nauwkeurig de kosteneffectiviteit van interventies weergeven en verdere gegevensverzameling mogelijk maken om de besluitvorming te ondersteunen.</p>
Een surrogaateindpunt valideren	
Bepaal de validiteit van de surrogaatuitkomstmaat	Gebruik een gefaseerde aanpak op basis van de 3 niveaus zoals beschreven in Ciani et al. (2017) (Ciani et al., 2017).
Gebruik een geschikte statistische validatiemethode	<p>Kwantificeer de surrogaatrelatie met behulp van een geschikte statistische methode, waarbij rekening wordt gehouden met de overwegingen, onderliggende aannames en beperkingen van elke benadering. Rapporteer de correlatiecoëfficiënt samen met de ranges om de resultaten te contextualiseren.</p> <p>Als er geen niveau 1-bewijs beschikbaar is, gebruik dan het beschikbare bewijs en expertopinie om de biologische plausibiliteit en de relatie tussen het surrogaateindpunt en de definitieve uitkomst te onderzoeken.</p>
Verkrijg deskundige validatie van de surrogaat	<p>Vraag waar gepast aan patiënten of een surrogaatuitkomstmaat zinvol is of niet.</p> <p>Vraag klinische experts over de plausibiliteit van de surrogaatuitkomstmaat als voorspeller van eindresultaten.</p>
Als er bewijs van surrogaatrelatie wordt gebruikt dat is gebaseerd op eerdere validatiestudies, dan moet er voldoende informatie worden verstrekt om de overeenkomst te beoordelen	<p>Waaronder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populatie • interventies en werkingsmechanisme • setting waarin gegevens worden verzameld • ziekte en ziektestadium.

Aanbeveling	Details
	Als een valideringsonderzoek betrekking heeft op verschillende populaties, setting, ziektestadia of interventies, dan moet ook de heterogeniteit worden beoordeeld.
Beoordeling van onzekerheid in het economische mode	
Presenteer aanvullende analyses om onzekerheid te onderzoeken	<p>Neem parameters die betrekking hebben op de surrogaatuitkomstmaat op in de probabilistische analyse.</p> <p>Test aannames rondom de relatie tussen surrogaat en definitieve uitkomst in scenarioanalyses.</p>
Overweeg geavanceerde methoden	Value of information analyse
Rapporteren	
Zorg voor een volledige rapportage van de aanpak van de evaluatie van de surrogaatrelatie als input voor economische modellen bij vergoedingsaanvragen	<p>Welk definitieve eindpunt de surrogaat vervangt</p> <p>Beweegreden voor het gebruik van de surrogaatuitkomstmaat</p> <p>Biologische of medische rationale voor het verband tussen het definitieve eindpunt en de surrogaatuitkomstmaat</p> <p>Validatie van surrogaat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mate van bewijs voor associatie (Ciani et al., 2017) • sterkte van associatie • zekerheid van associatie. <p>Transferabiliteit: Afstemming van de bij de validatie gebruikte studies met de populatie, interventie (werkingsmechanisme) en ziekte waarop de vergoedingsaanvraag betrekking heeft.</p>



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.



NICE National Institute for
Health and Care Excellence



Zorginstituut Nederland

Aanbeveling	Details
	Bijkomende onzekerheden.

4 Referenties

- Alonso, A., & Molenberghs, G. (2007). Surrogate marker evaluation from an information theory perspective. *Biometrics*, 63(1), 180–186. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2006.00634.x>
- Alonso, A., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., Geys, H., Shkedy, Z., Tibaldi, F., Abrahantes, J. C., & Buyse, M. (2004). Prentice's approach and the meta-analytic paradigm: a reflection on the role of statistics in the evaluation of surrogate endpoints. *Biometrics*, 60(3), 724–728. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2004.00222.x>
- Boissel, J. P., Collet, J. P., Moleur, P., & Haugh, M. (1992). Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol*, 43(3), 235–244. <https://doi.org/10.1007/bf02333016>
- Bujkiewicz, S., Achana, F., Papanikos, T., Riley, R. ., & Abrams, K. . (2019). *NICE DSU Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints*. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>
- Burzykowski, T., & Buyse, M. (2006). Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat*, 5(3), 173–186. <https://doi.org/10.1002/pst.207>
- Burzykowski, T., Molenberghs, G., & Buyse, M. (2005). *The evaluation of surrogate endpoints*. Springer.
- Buyse, M., & Molenberghs, G. (1998). Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics*, 54(3), 1014–1029.
- Caro, J. J., Briggs, A. H., Siebert, U., Kuntz, K. M., & Force, I.-S. M. G. R. P. T. (2012). Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Medical Decision Making : An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 32(5), 667–677. <https://doi.org/10.1177/0272989X12454577>
- Christensen, R., Ciani, O., Manyara, A., & Taylor, R. (2024). Surrogate endpoints: a key concept in clinical epidemiology. *Clinical Epidemiology*, 1(167).
- Ciani, O., Buyse, M., Drummond, M., Rasi, G., Saad, E. D., & Taylor, R. S. (2017). Time to review the role of surrogate end points in health policy: state of the art and the way forward. *Value in Health*, 20(3), 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.10.011>

- Ciani, O., Grigore, B., Blommestein, H., de Groot, S., Möllenkamp, M., Rabbe, S., & Daubner-Bendes, R Taylor, R. (2021). Validity of Surrogate Endpoints and Their Impact on Coverage Recommendations: A Retrospective Analysis across International Health Technology Assessment Agencies. *Medical Decision Making.*, 41(4), 439–452.
- Ciani, O., Grigore, B., & Taylor, R. S. (2022). Development of a framework and decision tool for the evaluation of health technologies based on surrogate endpoint evidence. *Health Economics*, 31 Suppl 1, 44–72. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/hec.4524>
- Ciani, O., Manyara, A., Davies, P., Stewart, D., Weir, C., Young, A., Blazeby, J., Butcher, N., Bujkiewicz, S., Chan, A., & Dawoud, D. (2023). A framework for the definition and interpretation of the use of surrogate endpoints in interventional trials. *EClinicalMedicine.*, 1(65).
- Conlon, A. S., Taylor, J. M., & Elliott, M. R. (2014). Surrogacy assessment using principal stratification when surrogate and outcome measures are multivariate normal. *Biostatistics*, 15(2), 266–283. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxt051>
- Daniels, M. J., & Hughes, M. D. (1997). Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med*, 16(17), 1965–1982. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19970915\)16:17<1965::aid-sim630>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970915)16:17<1965::aid-sim630>3.0.co;2-m)
- Dawoud, D., Naci, H., Ciani, O., & Bujkiewicz, S. (2021). Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ*, 374, n2191. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2191>
- Deslandes, E., & Chevret, S. (2007). Assessing surrogacy from the joint modelling of multivariate longitudinal data and survival: application to clinical trial data on chronic lymphocytic leukaemia. *Statistics in Medicine*, 26(30), 5411–5421. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/sim.3142>
- Elliott, M. R. (2023). Surrogate endpoints in clinical trials. *Annual Review of Statistics and Its Application*, 10, 75–96.
- Ensor, H., Lee, R. J., Sudlow, C., & Weir, C. J. (2016). Statistical approaches for evaluating surrogate outcomes in clinical trials: a systematic review. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 26(5), 859–879. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/10543406.2015.1094811>
- EUnetHTA 21. (2023). *Individual Practical Guideline Document. D4.4-Outcomes (Endpoints)*.
- Frangakis, C. E., & Rubin, D. B. (2002). Principal stratification in causal inference. *Biometrics*,

58, 21–29.

Freedman, L. S., Graubard, B. I., & Schatzkin, A. (1992). Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med*, *11*(2), 167–178.

<https://doi.org/10.1002/sim.4780110204>

Gilbert, P. B., & Hudgens, M. G. (2008). Evaluating candidate principal surrogate endpoints. *Biometrics*, *64*, 1146–1154.

Grigore, B., Ciani, O., Dams, F., Federici, C., de Groot, S., Möllenkamp, M., Rabbe, S., Shatrov, K., Zemplyni, A., & Taylor, R. S. R. (2020). Surrogate endpoints in health technology assessment: an international review of methodological guidelines. *Pharmacoeconomics*, *38*(10), 1055–1070. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00935-1>

Hughes, M. D., Dergruttolla, V., & Welles, S. L. (1995). Evaluating surrogate markers. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, *10*.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2011). *Aussagekraft von surrogatendpunkten in der onkologie. [Validity of surrogate parameters in oncology (Rapid report)]. IQWiG-Berichte 80.*

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022). *Allgemeine Methoden Entwurf für Version 7.0 [English translation: General Methods Draft version 7.0].*

Lesko, L., & Atkinson, A. (2001). Use of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Drug Development and Regulatory Decision Making: Criteria, Validation, Strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *41*, 347–366. <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.3>

Li, Y., Taylor, J. M., & Elliott, M. R. (2010). A Bayesian approach to surrogacy assessment using principal stratification in clinical trials. *Biometrics*, *66*(2), 523–531. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2009.01303.x>

Li, Y., Taylor, J. M. G., Elliott, M. R., & Sargent, D. J. (2011). Causal assessment of surrogacy in a meta-analysis of colorectal cancer trials. *Biostatistics*, *12*(3), 478–492. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxq082>

Lin, D. Y., Fleming, T. R., & De Gruttola, V. (1997). Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med*, *16*(13), 1515–1527. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19970715\)16:13<1515::aid-sim572>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970715)16:13<1515::aid-sim572>3.0.co;2-1)

Manyara, A., Davies, P., Stewart, D., Weir, C., Young, A., Blazeby, J., Butcher, N.,

- Bujkiewicz, S., Chan, A., & Dawoud, D. (2024a). Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*, 9(386).
- Manyara, A., Davies, P., Stewart, D., Weir, C., Young, A., Blazeby, J., Butcher, N., Bujkiewicz, S., Chan, A., Dawoud, D., & Offringa, M. (2024b). Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*, 9(386).
- Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. (2024). *Guidance on outcomes for joint clinical assessments*.
https://health.ec.europa.eu/document/download/a70a62c7-325c-401e-ba42-66174b656ab8_en?filename=hta_outcomes_jca_guidance_en.pdf
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023). *NICE health technology evaluations: the manual*. <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>
- Parast, L., McDermott, M. M., & Tian, L. (2016). Robust estimation of the proportion of treatment effect explained by surrogate marker information. *Stat Med*, 35(10), 1637–1653. <https://doi.org/10.1002/sim.6820>
- Perelman, J., Soares, M., Mateus, C., Duarte, A., Faria, R., Ferreira, L., Saramago, P., Veiga, P., Furtado, C., Caldeira, S., Teixeira, M. do C., & Sculpher, M. (2019). *Methodological Guidelines for Economic Evaluation Studies*.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). (2016). *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Guidelines. Appendix 5: Translating comparative treatment effects of proposed surrogate measures to target clinical outcomes*.
<https://pbac.pbs.gov.au/appendixes/appendix-5.html>
- Prentice, R. L. (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*, 8(4), 431–440. <https://doi.org/10.1002/sim.4780080407>
- Price, B. L., Gilbert, P. B., & van der Laan, M. J. (2018). Estimation of the optimal surrogate based on a randomized trial. *Biometrics*, 74(4), 1271–1281.
<https://doi.org/10.1111/biom.12879>
- Qu, Y., & Case, M. (2007). Quantifying the effect of the surrogate marker by information gain. *Biometrics*, 63(3), 953–958. https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00852_1.x
- Radu, P., Kumar, G., Cubi-Molla, P., Garau, M., Bell, E., Pan, J., Gilardino, R., Van Bavel, J.,

- Brandtmüller, A., Nelson, K., & Goodall, M. (2024). Navigating change: a comparative analysis across health technology assessment agencies on their positions on five key topics. *OHE Contract Research Report*. <https://www.ohe.org/publications/how-have-hta-agencies-evolved-their-methods/>
- Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., & Krahn, M. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force–2. *Medical Decision Making*, 32(5), 678–689.
- Robins, J. M., & Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*, 3(2), 143–155. <https://doi.org/10.1097/00001648-199203000-00013>
- Schuster Bruce, C., Brhlikova, P., Heath, J., & McGettigan, P. (2019). The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: a cross-sectional study of products authorised 2011–2018. *PLoS Medicine*, 16(9).
- The GRADE Working Group, 2013. (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. In H. Schünemann, J. Brożek, G. Guyatt, & A. Oxman (Eds.), *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. <https://guidelinedevelopment.org/handbook>
- Thorlund, K., Shephard, C., Machado, L., Bourgoignie, T., Hudson, L., Ting, E., Dempster, W., & Bick, R. (2024). Adapting health technology assessment agency standards for surrogate outcomes in early stage cancer trials: what needs to happen? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 24(3), 331–342. <https://doi.org/10.1080/14737167.2024.2302431>
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). *Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development*. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologic-development>
- U.S. Food and Drug Administration. (2022). *Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure*. Development Resources. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
- U.S. Food and Drug Administration, Bethesda: National Institutes of Health, & Silver Springs. (2016). *6 BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) resource FDA-NIH biomarker working group*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>



- Wang, X., Parast, L., Tian, L. U., & Cai, T. (2020). Model-free approach to quantifying the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Biometrika*, 107(1), 107–122. <https://doi.org/10.1093/biomet/asz065>
- Wang, Y., & Taylor, J. M. (2002). A measure of the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Biometrics*, 58(4), 803–812. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2002.00803.x>
- Weir, C. J., & Taylor, R. S. (2022). Informed decision-making: statistical methodology for surrogacy evaluation and its role in licensing and reimbursement assessments. *Pharmaceutical Statistics*, 21(4), 740–756. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/pst.2219>
- Zhuang, R., & Chen, Y. Q. (2020). Measuring surrogacy in clinical research: with an application to studying surrogate markers for HIV treatment-as-prevention. *Statistics in Biosciences*, 12(3), 295–323. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s12561-019-09244-4>

5 Betrokkenen bij het rapport

5.1 Taak leiders

Fatima Salih, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Laura Flight, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Zoe Garrett, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Shane Collins, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Farah Husein, Canada's Drug Agency, Canada

Mary-Ellen Hogan, Canada's Drug Agency, Canada

Eric Morenz, Canada's Drug Agency, Canada

Matthew Bryan, Canada's Drug Agency, Canada

David Kaunelis, Canada's Drug Agency, Canada

Michelle Gates, Canada's Drug Agency, Canada

Michael Coory, Australian Department of Health and Aged Care, Australië

Phyo Thu Zar Aung, Australian Department of Health and Aged Care,
Australië

Dan Ollendorf, Institute for Clinical and Economic Review, VS

Marina Richardson, Institute for Clinical and Economic Review, VS

5.2 Leden van de werkgroep

Yelan Guo, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Dalia Dawoud, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Jacoline Bouvy, National Institute for Health and Care Excellence, VK



Jeanette Kusel, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Fay McCracken, National Institute for Health and Care Excellence, VK

Saskia Knies, Zorginstituut Nederland, Nederland

Reva Efe, Zorginstituut Nederland, Nederland

Nicole Mittmann, Canada's Drug Agency, Canada

Karen Lee, Canada's Drug Agency, Canada

Lucia Fiestas Navarrete, Canada's Drug Agency, Canada

Sean Tunis, Rubix Health, VS

Adriana Robayo, Institute for Technology Assessment in Health, Colombia