Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

gmds
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.

Bayes-Verfahren zur Beurteilung der klinischen Relevanz eines Studienergebnisses

Joachim Gerß

joachim.gerss@ukmuenster.de
Institut für Biometrie und Klinische Forschung

IBKF
Institut für Biometrie und Klinische Forschung

wissen.leben
WWU Münster

Nutzenbewertung

- 1.1.2011: Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG):
- Änderungen im Sozialgesetzbuch V Gesetzliche Krankenversicherung (§ 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen):
- „Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.“
- „Das Bundesministerium für Gesundheit regelt […] das Nähere zur Nutzenbewertung. […] Grundlage sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie.“
- Klinische Relevanz auf Systemebene / Individualebene (Responsekriterium)

Inhalt

1. Einführung
2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts
3. Schätzung eines Therapieeffekts
4. Zusammenfassung und Diskussion

Inhalt

1. Einführung

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts

3. Schätzung eines Therapieeffekts

4. Zusammenfassung und Diskussion

1. Einführung

- Therapieeffekt einer klinischen Studie: X~N(μ,1/n)

  Beispiel: Paralleldesign, 2 Gruppen mit $n_1=n_2=:n$

  Normalverteilte Zielgröße

  Bekannte Standardabweichungen $\sigma_1=\sigma_2=:\sigma$

  $X:=\frac{\bar{X}_1-\bar{X}_2}{\sqrt{2}\sigma}$ => $\mu=\frac{\mu_1-\mu_2}{\sqrt{2}\sigma}$

- Nachweis der statistischen Signifikanz

  $H_0:\mu\leq 0$ versus $H_1:\mu>0$

Inhalt

1. Einführung
2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts
3. Schätzung eines Therapieeffekts
4. Zusammenfassung und Diskussion

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts

Sei δ := Grenze der klinischen Relevanz („Irrelevanzschwelle")

(1) $H_0:\mu\leq\delta$ versus $\underline{H_1:\mu>\delta}$

(2) $H_0:\mu\leq 0$ versus $\underline{H_1:\mu>0}$ <u>und</u> $\underline{\hat{\mu}\geq\delta}$

(3) $H_0:\mu\leq 0$ versus $\underline{H_1:\mu>0}$ <u>und</u> <u>Bayesian posterior $P(\mu>\delta|x)\geq 0.975$</u>

mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)

(4) $H_0:\mu\leq 0$ versus $\underline{H_1:\mu>0}$ <u>und</u> <u>Bayesian posterior $P(\mu>\delta|x)\geq 0.975$</u>

mit informative prior $P(\mu>0)=0.95$

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – (3) Bayes-Modell mit noninformative prior

Bayesian posterior p(μ|x)

mit prior p(μ) ∝ 1 (noninformative)

- Data Model: $X|\mu \sim N\left(\mu, \frac{1}{n}\right)$

  Prior: $p(\mu) \propto 1$

- Posterior

  $$p(\mu|x) = \frac{p(x|\mu) \cdot p(\mu)}{p(x)} \propto p(x|\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi/n}} \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{1/n}}$$

  d.h. $\mu|x \sim N\left(x, \frac{1}{n}\right)$

- Vgl. frequentistische Statistik: $X \sim N\left(\mu, \frac{1}{n}\right)$

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – (4) Bayes-Modell mit informative prior

Bayesian posterior p(μ|x)

mit informative prior P(μ>0)=0.95

- Data Model: $X|\mu \sim N\left(\mu, \frac{1}{n}\right)$

  Prior: $p(\mu|\theta) \propto \begin{cases} I_{(-\infty,0]}(\mu)\ falls\ \ \theta = 0 \\ I_{(0,\infty)}(\mu)\ \ falls\ \ \theta = 1 \end{cases}$

  Hyperprior: $\theta \sim Bin(1{,}0.95)$

- Posterior

$$\begin{aligned} p(\mu|x) &= \int p(\mu,\theta\,|\,x)\ d\theta \\ &= \int \frac{p(\mu,\theta,x)}{p(x)}\ d\theta \\ &= \int \frac{p(x|\mu,\theta)\cdot p(\mu|\theta)\cdot p(\theta)}{p(x)}\ d\theta \\ &\propto \int p(x|\mu)\cdot p(\mu|\theta)\cdot p(\theta)\ d\theta \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= p(x|\mu)\cdot p(\mu|\theta=1)\cdot 0.95 + \\ &\quad + p(x|\mu)\cdot p(\mu|\theta=0)\cdot 0.05 \\ &= p(x|\mu)\cdot I_{(0,\infty)}(\mu)\cdot 0.95 + \\ &\quad + p(x|\mu)\cdot I_{(-\infty,0]}(\mu)\cdot 0.05 \end{aligned}$$

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – (4) Bayes-Modell mit informative prior

Bayesian posterior p(μ|x)

mit informative prior P(μ>0)=0.95

- Data Model: $X|\mu \sim N\left(\mu, \frac{1}{n}\right)$

  Prior: $p(\mu|\theta) \propto \begin{cases} I_{(-\infty,0]}(\mu) \; falls \;\; \theta = 0 \\ I_{(0,\infty)}(\mu) \;\; falls \;\; \theta = 1 \end{cases}$

  Hyperprior: $\theta \sim Bin(1{,}0.95)$

- Posterior

  $p(\mu|x) \propto 0.95 \cdot p(x|\mu) \cdot I_{(0,\infty)}(\mu) + 0.05 \cdot p(x|\mu) \cdot I_{(-\infty,0]}(\mu)$

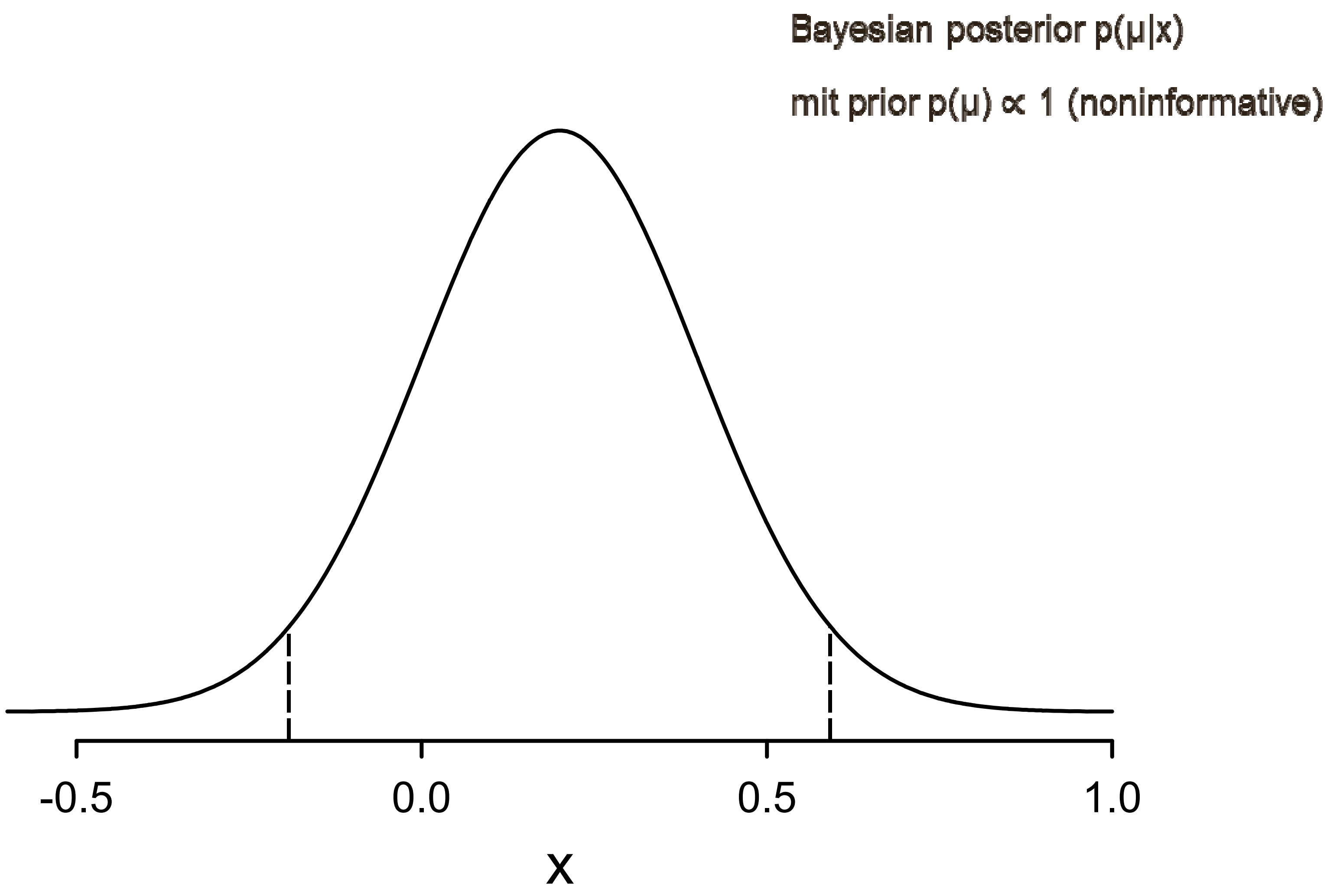
$$= \begin{cases} 0.05 \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi/n}} \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{1/n}} \;\; falls \;\; \mu \leq 0 \\ 0.95 \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi/n}} \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{1/n}} \;\; falls \;\; \mu > 0 \end{cases}$$

Division durch $\int \ldots d\mu$ liefert Dichte $p(\mu|x)$

2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – (4) Bayes-Modell mit informative prior

Beispiel

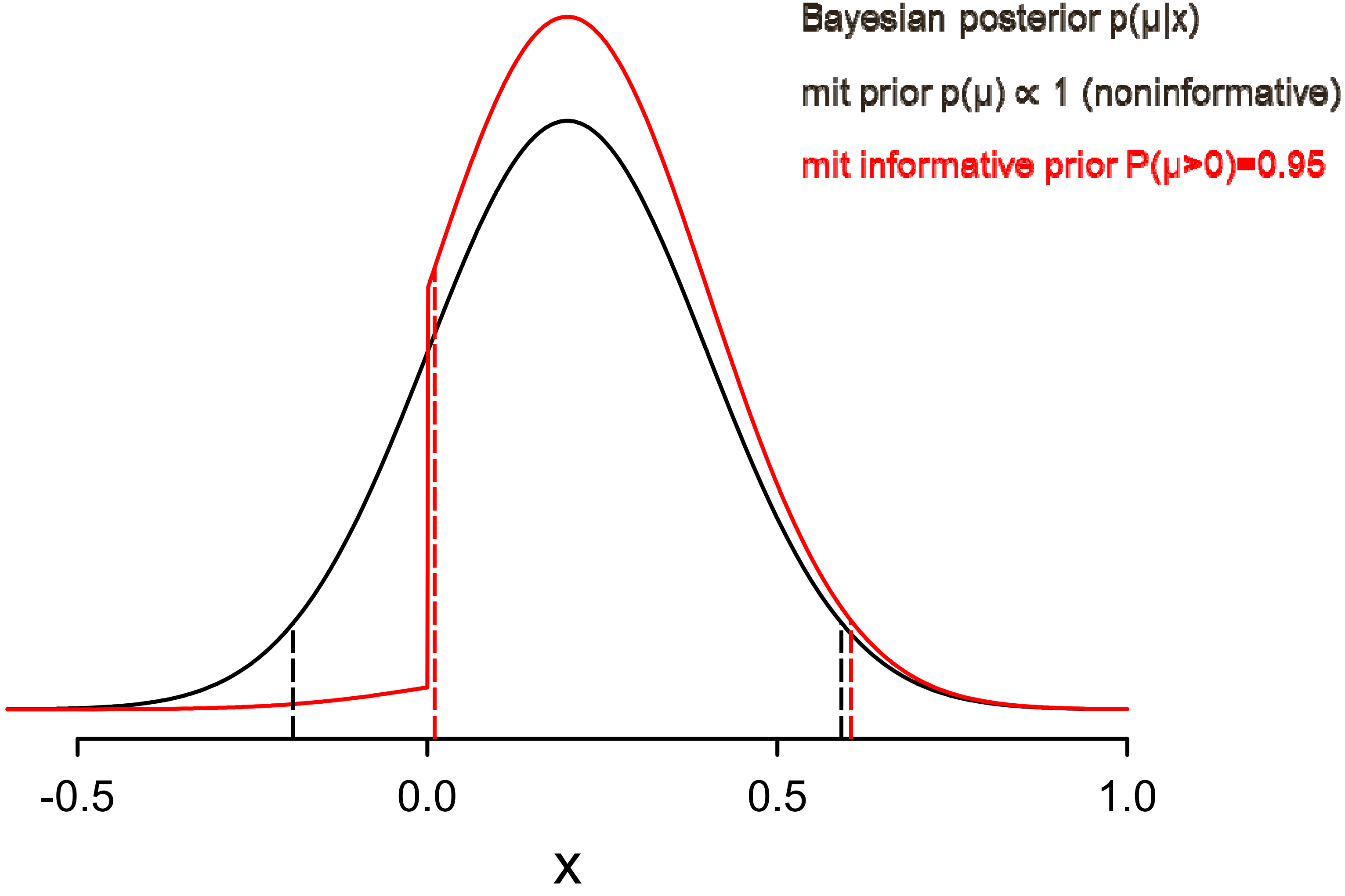
- n=25
- x=0.2



2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – (4) Bayes-Modell mit informative prior

Beispiel

- n=25
- x=0.2



2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts – Simulation (100000 Läufe)

(1) $H_0: \mu \leq \delta$ versus $H_1: \mu > \delta$

(2) $H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$ und $\hat{\mu} \geq \delta$

(3) $H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$ und Bayesian posterior $P(\mu > \delta | x) \geq 0.975$ mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)

(4) $H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$ und Bayesian posterior $P(\mu > \delta | x) \geq 0.975$ mit informative prior $P(\mu > 0) = 0.95$

- Grenze der klinischen Relevanz δ=0.2

n =	10	10	10	10	50	50	50	50	100	100	100	100
μ =	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5
(1)	0.026	0.050	0.091	0.354	0.026	0.105	0.295	0.942	0.025	0.168	0.516	0.999
(2)	0.094	0.154	0.243	0.600	0.295	0.562	0.808	0.998	0.500	0.840	0.978	1.000
(3)	0.026	0.050	0.091	0.354	0.026	0.105	0.295	0.942	0.025	0.168	0.516	0.999
(4)	0.031	0.059	0.107	0.388	0.026	0.106	0.297	0.943	0.025	0.169	0.517	0.999

- Grenze der klinischen Relevanz δ=0.5

n =	10	10	10	10	50	50	50	50	100	100	100	100
μ =	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5	δ	δ+0.1	δ+0.2	Δ+0.5
(1)	0.025	0.050	0.091	0.351	0.025	0.103	0.290	0.944	0.025	0.170	0.515	0.999
(2)	0.348	0.474	0.599	0.885	0.498	0.762	0.920	1.000	0.500	0.840	0.978	1.000
(3)	0.025	0.050	0.091	0.351	0.025	0.103	0.290	0.944	0.025	0.170	0.515	0.999
(4)	0.025	0.050	0.091	0.352	0.025	0.103	0.290	0.944	0.025	0.170	0.515	0.999

Inhalt

1. Einführung
2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts
3. Schätzung eines Therapieeffekts
4. Zusammenfassung und Diskussion

3. Schätzung eines Therapieeffekts

(1) Konfidenzintervall: $x \pm u_{0.975} \cdot \sqrt{1/n}$

$\equiv$ Bayesian posterior Credible Interval

mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)

(2) Bayesian posterior Credible Interval

mit informative prior $P(\mu>0)=0.95$

3. Schätzung eines Therapieeffekts – Simulation (100000 Läufe)

(1) Konfidenzintervall: $x \pm u_{0.975} \cdot \sqrt{1/n}$

≡ Bayesian posterior Credible Interval

mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)

(2) Bayesian posterior Credible Interval

mit informative prior $P(\mu>0)=0.95$

- Überdeckungswahrscheinlichkeit

n =	10	10	10	10	50	50	50	50	100	100	100	100
μ =	0	0.1	0.5	1	0	0.1	0.5	1	0	0.1	0.5	1
(1)	0.949	0.950	0.950	0.950	0.950	0.951	0.951	0.950	0.950	0.949	0.951	0.950
(2)	0.671	0.953	0.970	0.953	0.670	0.968	0.952	0.950	0.671	0.971	0.951	0.950

- Mittlere Intervallbreite

n =	10	10	10	10	50	50	50	50	100	100	100	100
μ =	0	0.1	0.5	1	0	0.1	0.5	1	0	0.1	0.5	1
(1)	1.240	1.240	1.240	1.240	0.554	0.554	0.554	0.554	0.392	0.392	0.392	0.392
(2)	1.040	1.012	1.066	1.207	0.465	0.449	0.547	0.554	0.328	0.321	0.392	0.392

Inhalt

1. Einführung
2. Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts
3. Schätzung eines Therapieeffekts
4. Zusammenfassung und Diskussion

4. Zusammenfassung und Diskussion

- Nachweis der klinischen Relevanz eines Therapieeffekts

(1)	$H_0: \mu \leq \delta$ versus $H_1: \mu > \delta$		
(2)	$H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$	und	$\hat{\mu} \geq \delta$
(3)	$H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$	und	Bayesian posterior $P(\mu > \delta \mid x) \geq 0.975$ mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)
(4)	$H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$	und	Bayesian posterior $P(\mu > \delta \mid x) \geq 0.975$ mit informative prior $P(\mu > 0) = 0.95$

- (2) häufig falsch positiv
- Nur bei sehr kleiner Fallzahl:

  (4) geringer Vorteil gegenüber (1) bzw. (3)

- Schätzung eines Therapieeffekts

(1) Konfidenzintervall: $x \pm u_{0.975} \cdot \sqrt{1/n}$

$\equiv$ Bayesian posterior Credible Interval

mit prior $p(\mu) \propto 1$ (noninformative)

(2) Bayesian posterior Credible Interval

mit informative prior $P(\mu > 0) = 0.95$

- Falls Prior zutrifft, hält (2) die Überdeckungswkt. ein.
- Bei kleiner Fallzahl und/oder kleinem Effekt μ:

  In (2) kleinere Intervallbreite zur Schätzung von μ als in (1).

Literatur

- Deutscher Bundestag. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
- IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.0. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf
- Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation. New York: Wiley; 2004
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. Bayesian Data Analysis. Boca Raton: Chapman&Hall/CRC; 1995