

Ermittlung der a-priori- Verteilung in klinischen Studien



Dirk Hasenclever
IMISE, Leipzig

Bayes-Workshop: MCMC Methoden in Theorie und Praxis

Leipzig, 06.12.2002

MCMC: Interessenten-Gruppen

- **Mathematik** der MCMC-Methoden
- Interesse **komplexe Modellen** zu rechnen
(Bayes-Formulierung wird z.T. in Kauf genommen)
- Bayessche Methoden zu **Planungszwecken**
- Likelihoodratios und ihre Bayesianische Interpretation als
grundlegendes Paradigma zur Bewertung statistischer Evidenz.

Studienprior wozu?

- **Good Conceptual Practice** in der Studienplanung
 - Präzisierung der Fragestellung / Evidenzsynthese
 - Erwartbarer Unterschied / Fallzahlkalkulation
 - Ethische Vertretbarkeit der Studie
- **Studien-Monitoring** und Unterstützung von **Abbruchsentscheidungen**
- Bayesianische **Interpretation der Ergebnisse**

Typen von Studienprior

- **Argumentationslogische Prior**
 - **Randomisierte Studie als wissenschaftliches Argument**
- **Studiengruppen-Prior**
 - **Interne Überzeugungskraft der Studie**
- **Evidenzsynthese-Prior**
 - **Versuch der Zusammenfassung vorliegender Evidenz in einem Prior (Planungsgrundlage)**

Argumentationslogischer Bayes

- Stilisiere das Spektrum möglicher Prior durch seine Ränder:
 - **Skeptischer, aber erfahrungsoffener Prior:**
„Unwahrscheinlich, dass es einen relevanten Unterschied gibt, aber Studie ist sinnvoll“
 - **Moderat enthusiastischer Prior:**
„Gute Chance für einen relevanten Unterschied; trotzdem ist die Studie ethisch noch vertretbar, um legitime Skeptiker zu überzeugen“

Skeptischer / Enthusiastischer Prior

[image removed]

Argumentationslogischer Bayes II

- Definitive Studie sollte **idealiter** solange laufen, bis
 - Der **Skeptiker von einem relevanten Unterschied überzeugt** ist:
$$\text{pr}(\text{relevant} \mid \text{Daten, Skepsis}) > (1-y)$$
oder
 - Der **Enthusiast enttäuscht** ist
$$\text{pr}(\text{relevant} \mid \text{Daten, Enthusiast}) < y$$
- Dies liefert **rationale Abbruchstrategie**.

Bsp.: CHART-trial

**Parmer, Griffiths, Spiegelhalter, Souhami, Altman, van
der Scheuren (2001) Lancet 358: 375-81**

[image removed]

Fragebogen auf Studientreffen

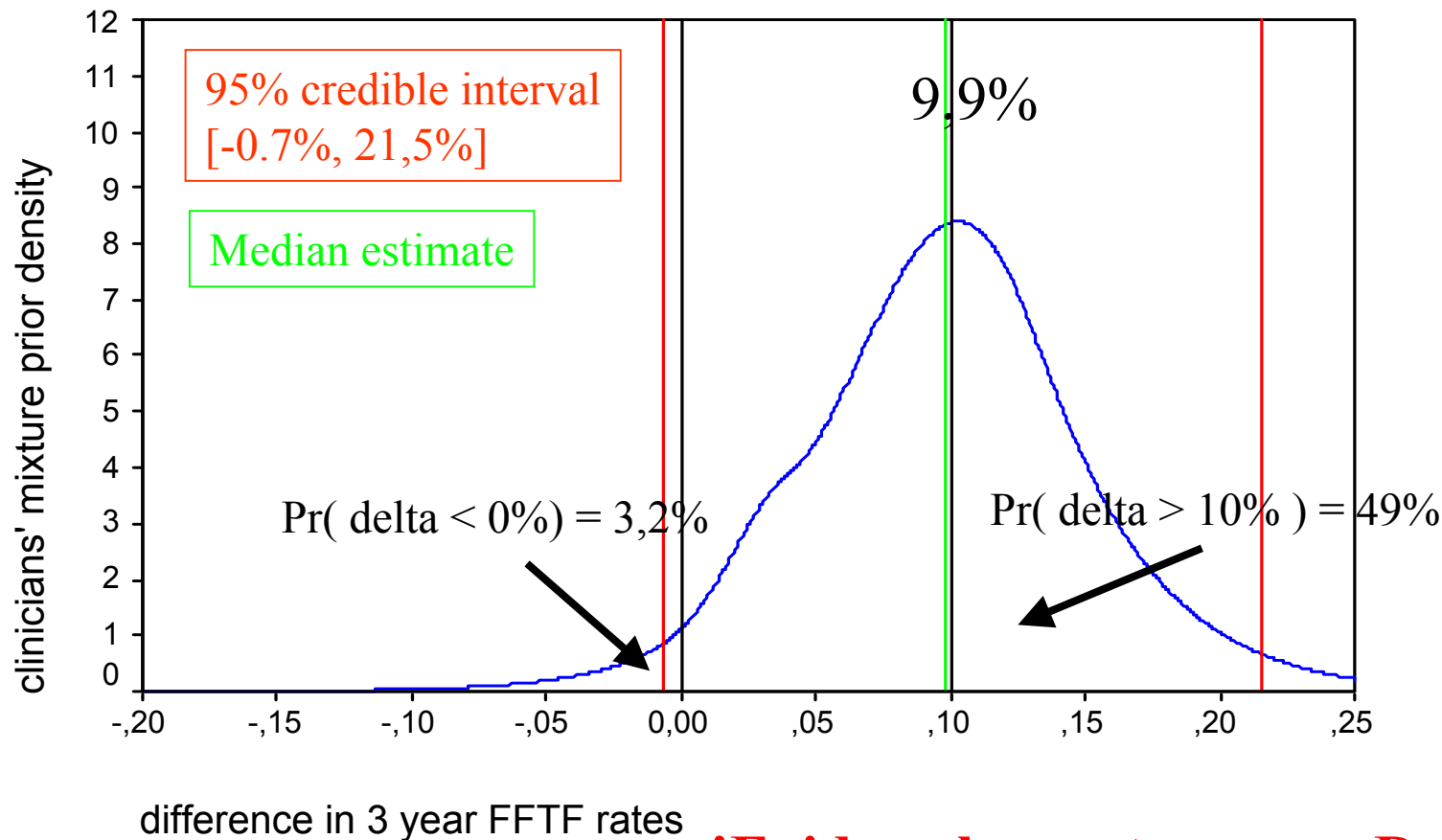
Von Ihnen erwarteter Unterschied in den 3-Jahres FFTF-Raten bei Hinzunahme von *NEUESPRÄPARAT*®:

ACHTUNG: Vorzeichen positiv: *NEUESPRÄPARAT*® besser,
Vorzeichen negativ: *NEUESPRÄPARAT*® schlechter

- a) erwartete Differenz: _____ % Differenz in 3 J. FFTF
b) Obere Überraschungsgrenze: _____ % Differenz in 3 J. FFTF
c) Untere Überraschungsgrenze: _____ % Differenz in 3 J. FFTF

([Untere Überraschungsgrenze , Obere Überraschungsgrenze]
entspricht 95% credible interval.)

Prior der Studiengruppe zum Effekt von *NEUESPRÄPARAT*®

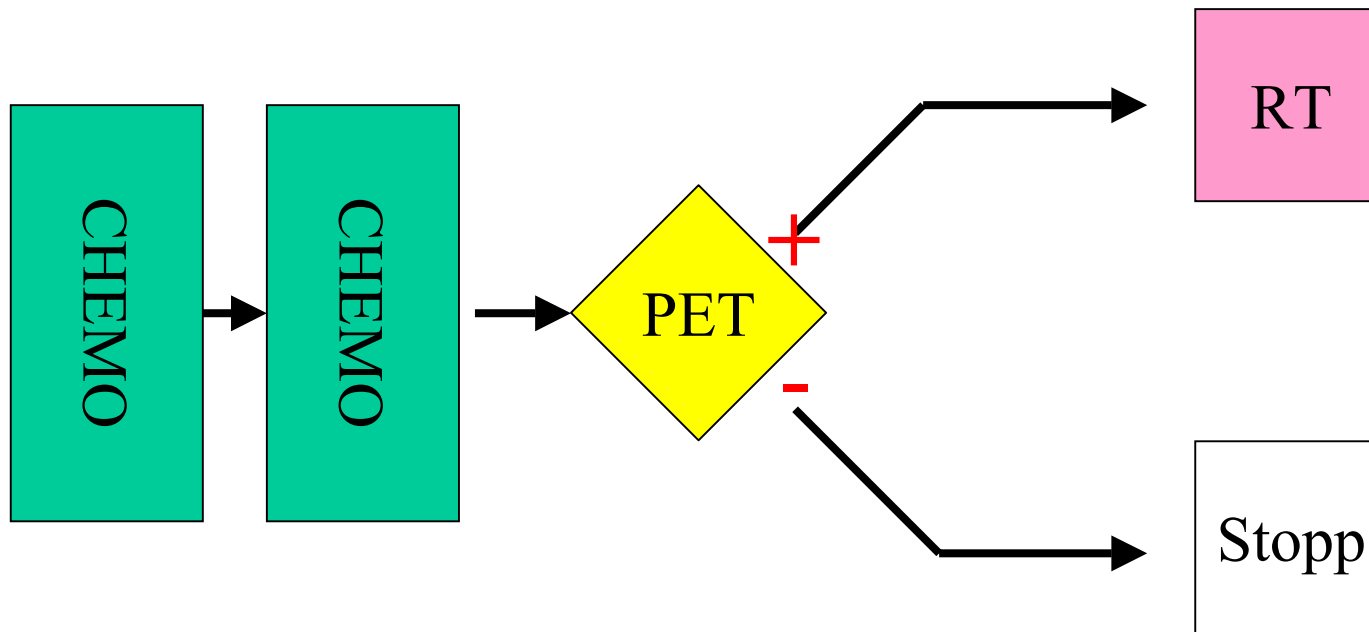


!Evidenz kommt nur aus Daten..!

Fallstudie: Evidenzsynthese-Prior

- **Problemkontext:**
 - Kurative Therapie aus mehreren Therapieblöcken
 - Zwischen den Blöcken Diagnostik
- **Ziel: Response adapted therapy (RAT)**
 - Stopp in bereits geheilten Patienten
 - Ggfl. intensivere Therapie in noch nicht geheilten Patienten

Kinder Hodgkin-Lymphom frühe Stadien (GPOH)



?

Gesamtergebnisse mit RT für alle ca. 95% Heilung

Response adapted therapy (RAT) ?

Evidenzsynthese

- Sammle **Evidenz** für vier relevante Größen:
 - **Sensitivität**
 - **Spezifität**
 - **Rate Test(–)** in gegebener Situation
 - **Gesamterfolgsrate mit voller Therapie** für alle
- **Grundgleichungen** für diagnostische Tests
- **Synthetisiere Prior für Studienergebnis**

Diagnostische Grundgleichungen

Bayes-Theorem

$$\text{negative_predictive_value} = \frac{(1 - \text{prevalence}) \text{specificity}}{(1 - \text{prevalence}) \text{specificity} + \text{prevalence} (1 - \text{sensitivity})}$$

$$\text{positive_predictive_value} = \frac{\text{prevalence sensitivity}}{\text{prevalence sensitivity} + (1 - \text{prevalence}) (1 - \text{specificity})}$$

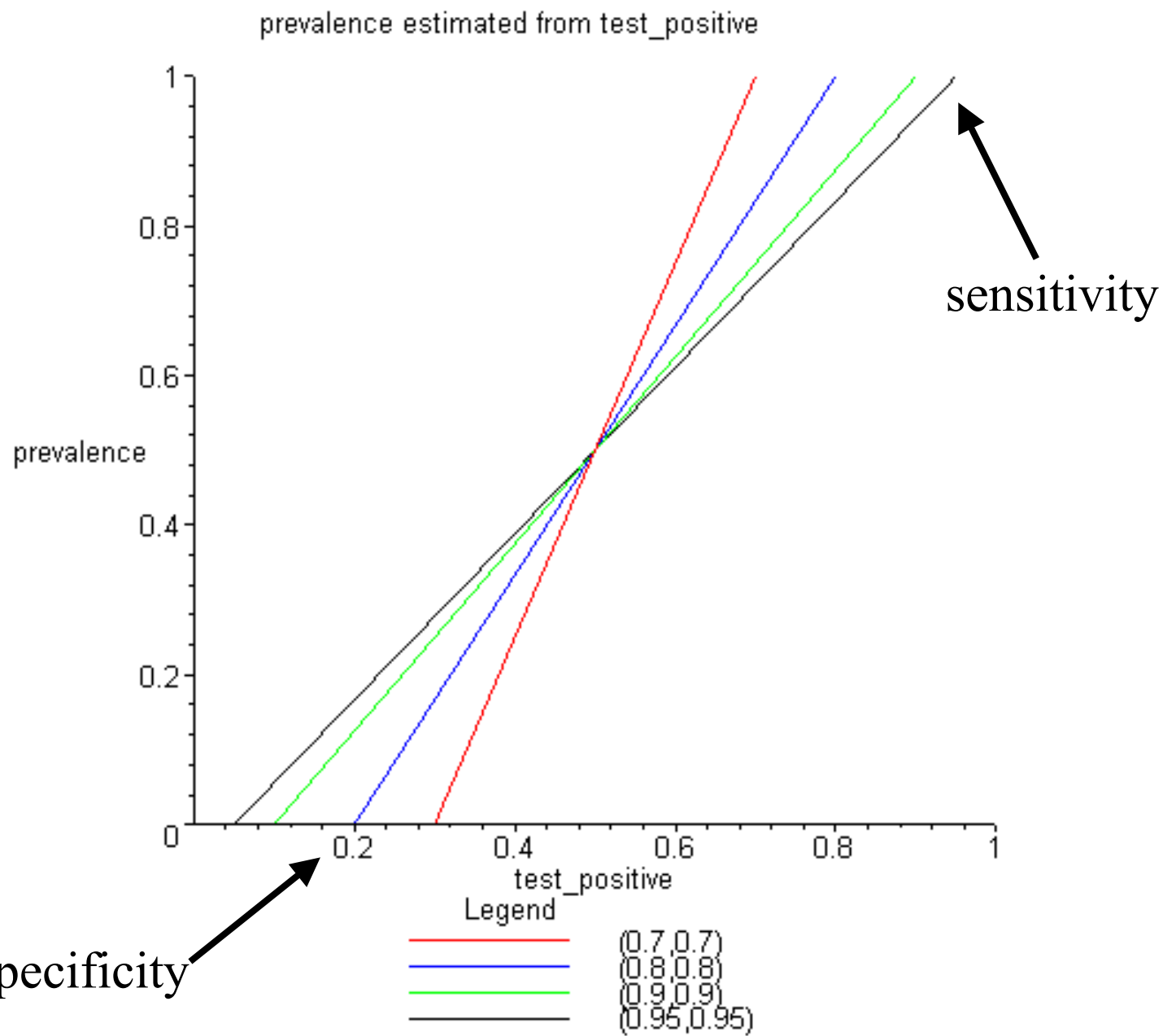
Eliminiere Prävalenz durch T(+)

Die **wahre Prävalenz** ist eine unbeobachtbare Größe.

-> Drücke Prävalenz durch die beobachtbare Rate Test(+) aus:

$$prevalence = \frac{test_positive + specificity - 1}{specificity + sensitivity - 1}$$

[T(+) = richtig positiv + falsch negativ]



Erfolgsraten mit verkürzter Therapie

$$\text{negative_predictive_value} = \frac{(\text{test_negative} + \text{sensitivity} - 1) \text{specificity}}{\text{test_negative} (\text{specificity} + \text{sensitivity} - 1)}$$

**NPV ist die Erfolgsrate bei Abbruch der
Therapie in Test(-)**

$$\text{positive_predictive_value} = \frac{(\text{test_positive} + \text{specificity} - 1) \text{sensitivity}}{\text{test_positive} (\text{specificity} + \text{sensitivity} - 1)}$$

PPV ist die Erfolgsrate bei Abbruch der Therapie in Test(+)

Erfolgsrate mit voller Therapie in Test(+)

- Geheilte Patienten bleiben geheilt.
- Bestimme Erfolgsrate in Test(+) so, dass Gesamterfolgsrate mit voller Therapie erreicht wird.

$$\text{success_with_full_treatment_in_true_positive} = \frac{\text{true_positive} + \text{success_rate_overall} - 1}{\text{true_positive}}$$

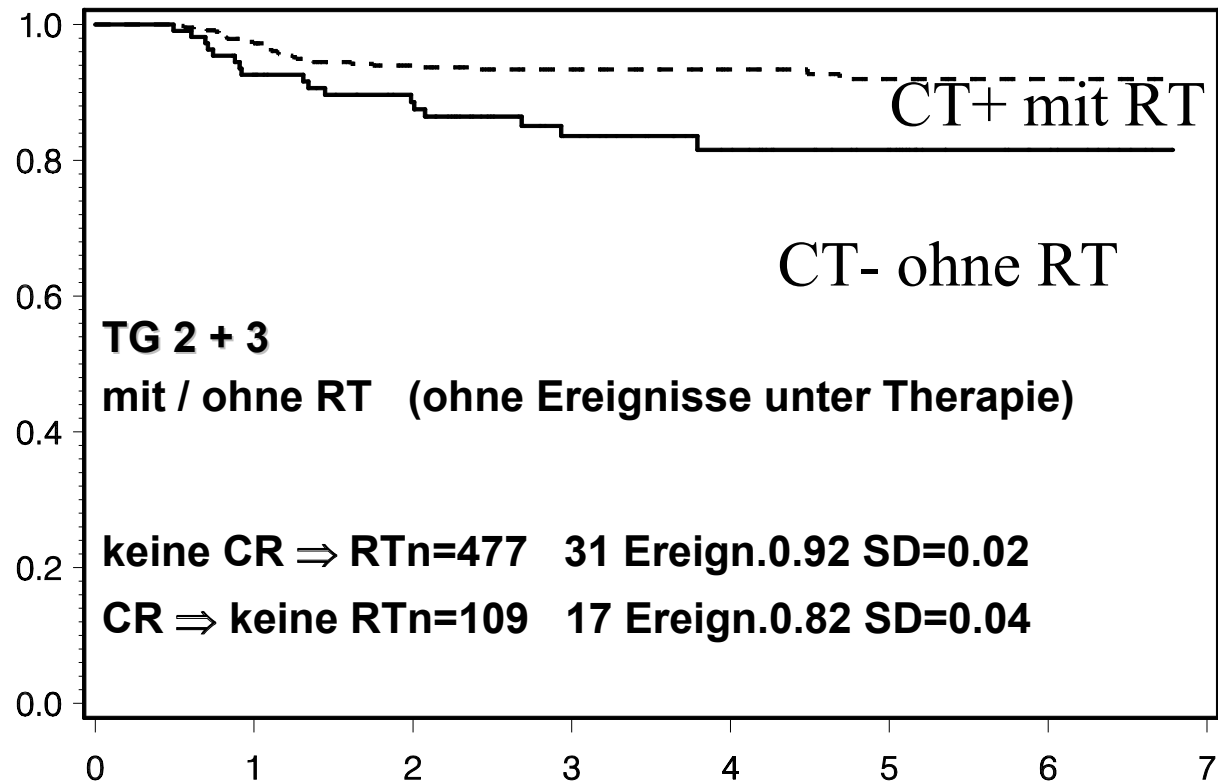
- Elimination der Prävalenz:

$$\text{success_full_treatment_in_test_positive} = 1 - \frac{(-\text{success_rate_overall} + 1) \text{ sensitivity}}{\text{test_positive}}$$

**(Versager werden mit Sensitivität
in der Zwischendiagnostik positiv sein.)**

Response adaptation with CT

GPOH HD-95



Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens mit und ohne Radiotherapie in den Therapiegruppen 2 und 3

Ausgewertet wurden 586/1018 Patienten, die zwischen 8/95 - 7/01 in die Studie aufgenommen wurden (Stand: 15.05.02)

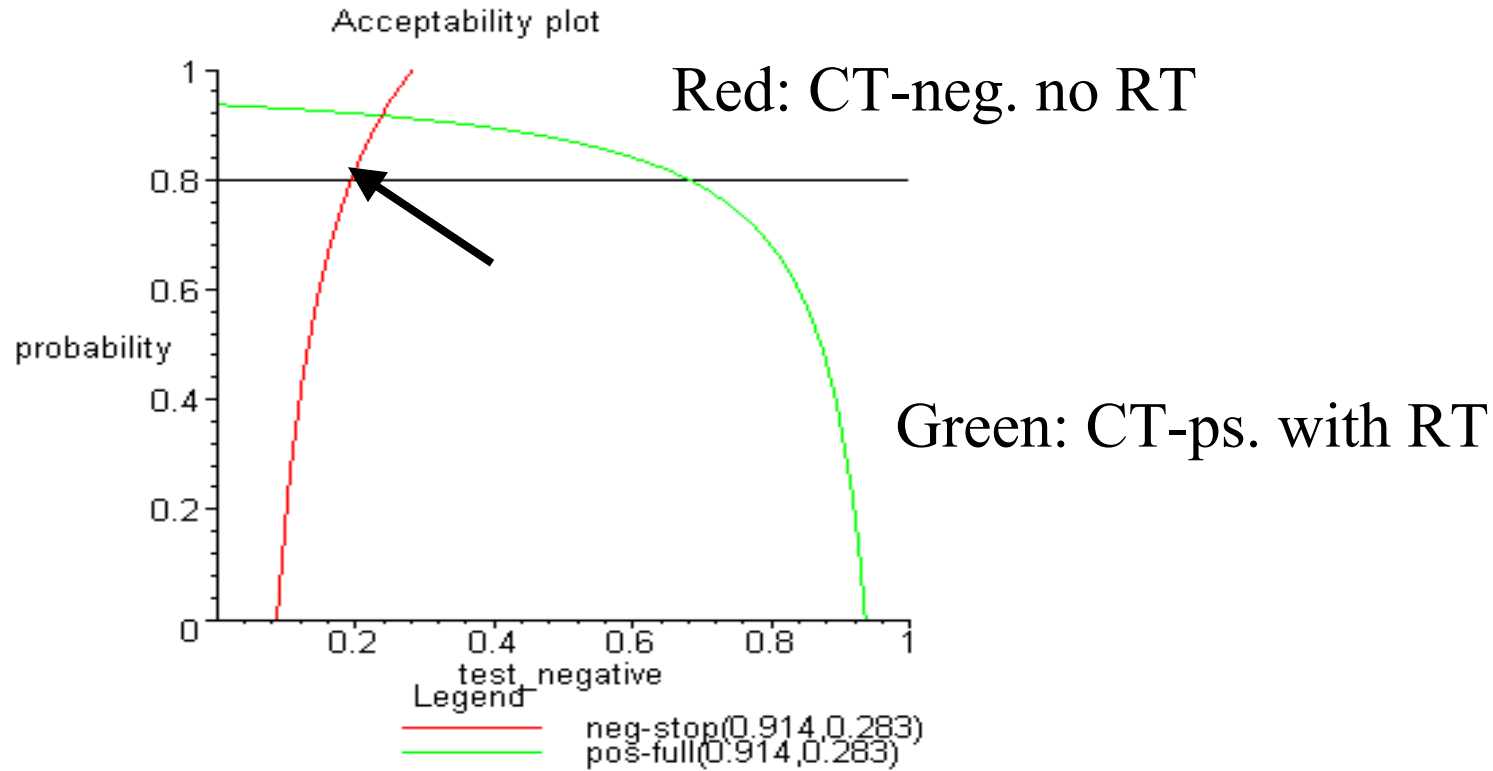
06.12.2002

Dirk Hasenclever, IMISE, Leipzig

19

Interpretation of HD-95

Response adaption with CT

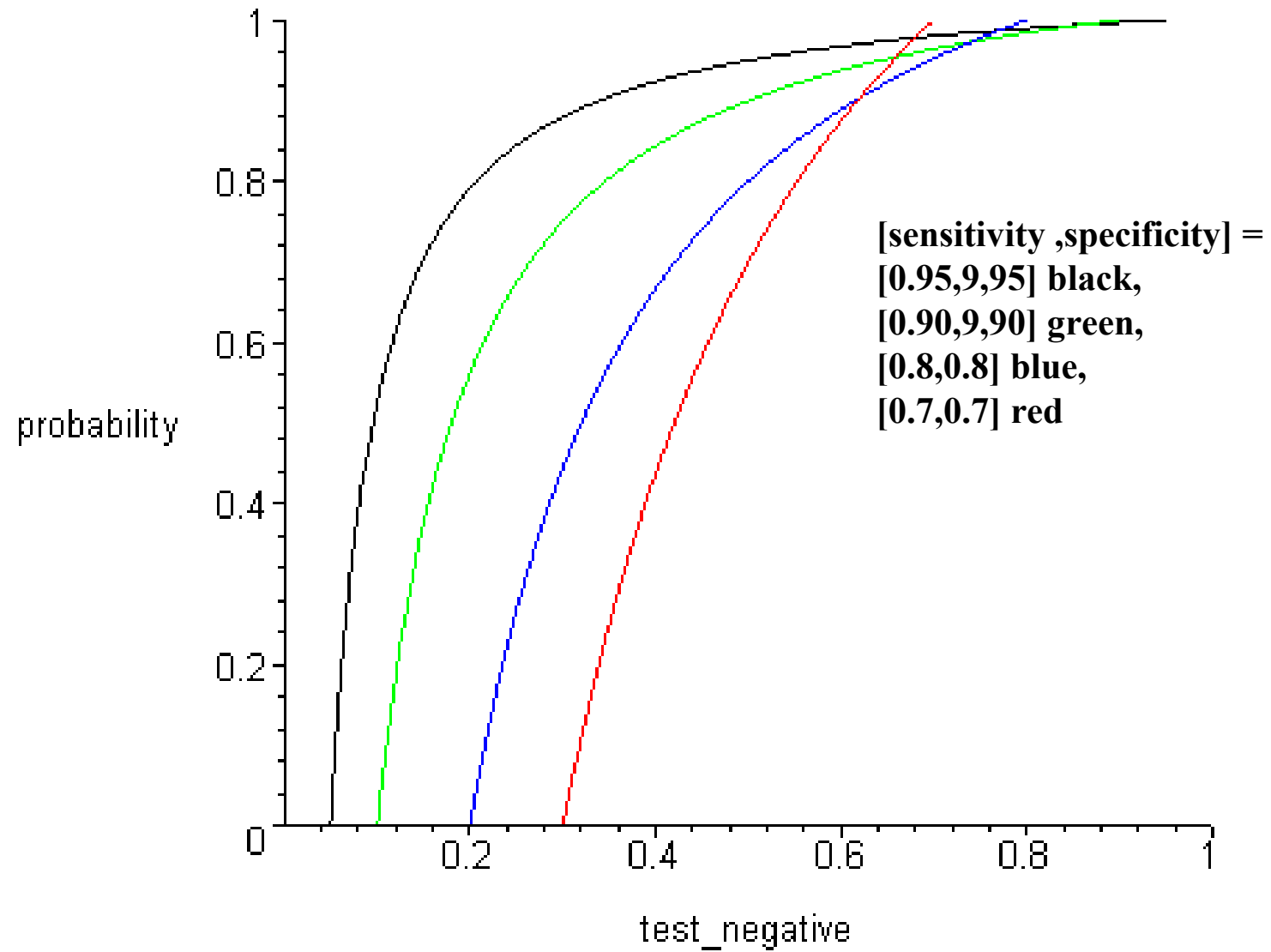


low test-negative rate= 20% -> bad NPV

Assume STNF=0.97: Data with CT suggests

sensitivity= \sim 0.91 specificity \sim 0.28

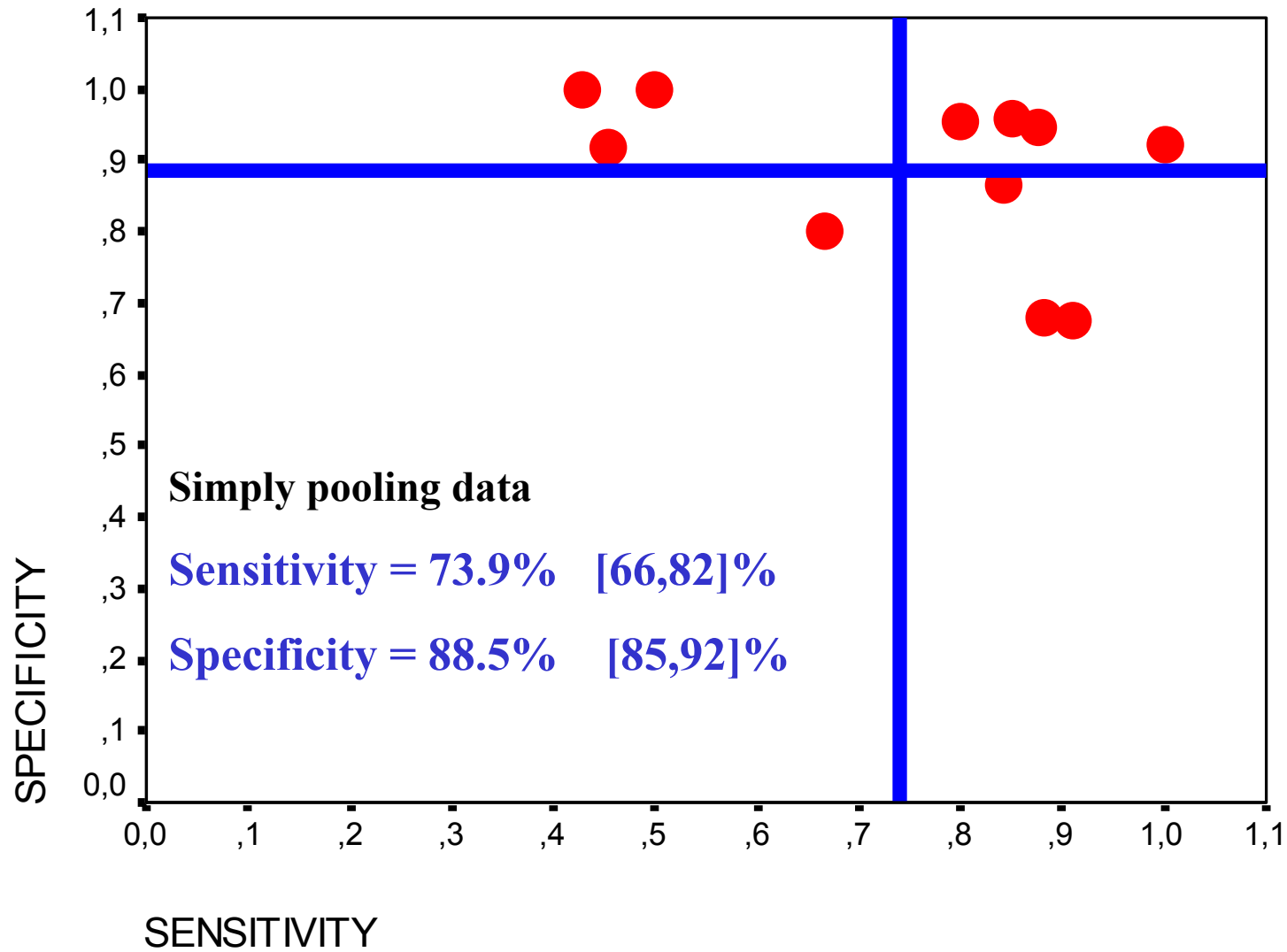
Success rate if treatment is stopped in test negative patients



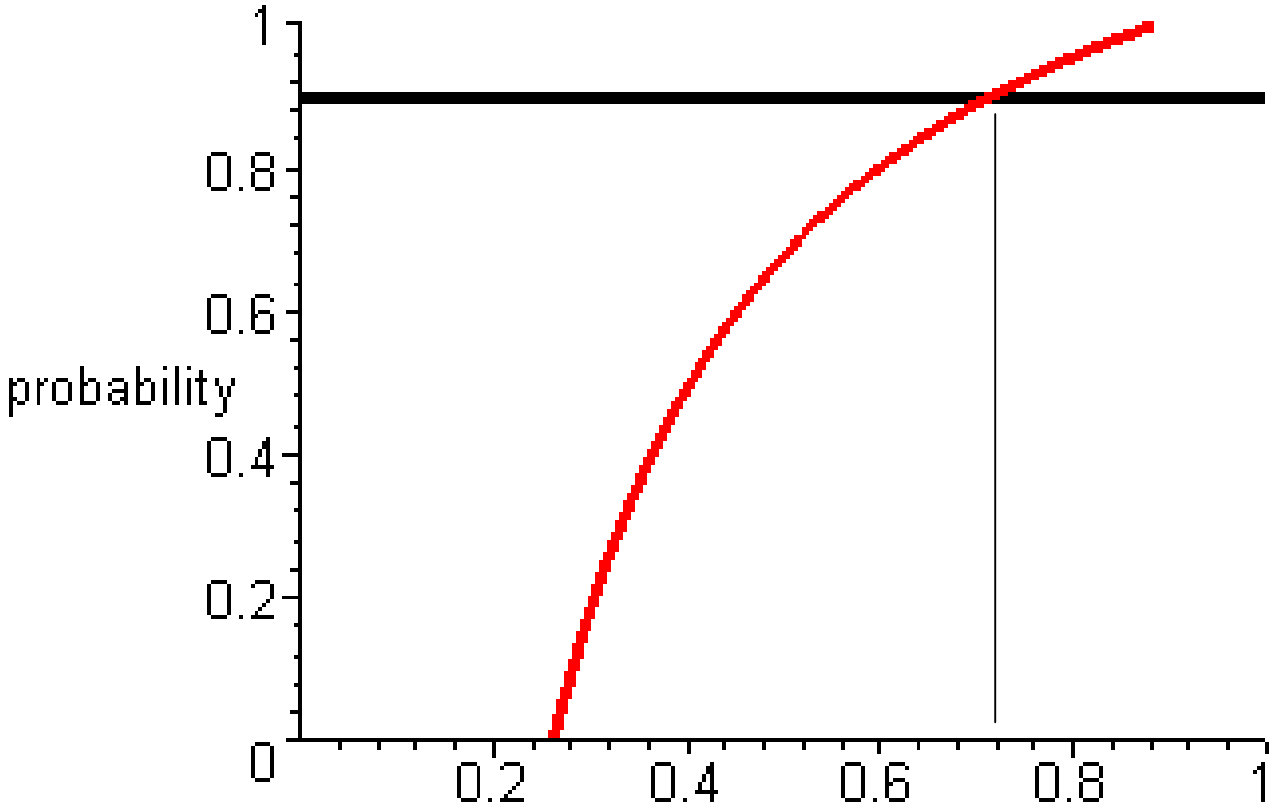
PET-Studien bei Lymphomen

	N	Sens	Spez	FP	TP	FN	TN
Dittmann 2001	26	,88	,94	1	7	1,0	17
Weihrauch 2001	29	,67	,80	4	6	3,0	16
Spaepen 2001	60	,50	1,00	0	5	5,0	50
De Wit 2001	48	,91	,68	12	10	1,0	25
Cremerius 2001	41	,84	,86	3	16	3,0	19
Jerusalem 1999	54	,43	1,00	0	6	8,0	40
Mikhaeel 2000	32	,80	,95	1	8	2,0	21
Wickmann HD-95	48	,88	,68	10	15	2,0	21
Kostakoglu 2002	23	,45	,92	1	5	6,0	11
Naumann 2001	40	1,00	,92	3	1	,0	36
Stumpe 1998	43	,85	,96	1	17	3,0	22
TOTAL	440	,739	,885	36	96	34,0	278

Diagnostic studies



Success rate if treatment is stopped in test negative patients



test negative
 Legend
 (0.739, 0.885)
**Pooled Estimates
 from "meta"-analysis**

Bestimmung eines „Evidenz“-Priors für die Sensitivität

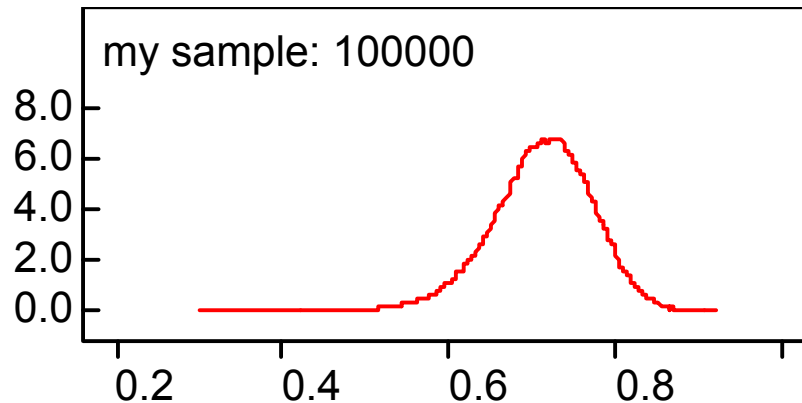
```
model{ # Estimate Sensitivity

for (i in 1:10) {
  s[i]~dbin(p[i],n[i]) # raw data binomial
  p[i]~dbeta(a,b) # study specific sensitivities drawn
                  # from beta hyper distribution
                  # to model heterogeneity
}
a~dgamma(1.0E-3,1.0E-3) # vague priors
b~dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
# mean and heterogeneity from mixing distribution
my<- a/(a+b)
hetero<-sqrt(a*b/(a+b)/(a+b)/(a+b+1))
}
```

Bestimmung eines „Evidenz“-Priors für die Sensitivität II

Nodestatics

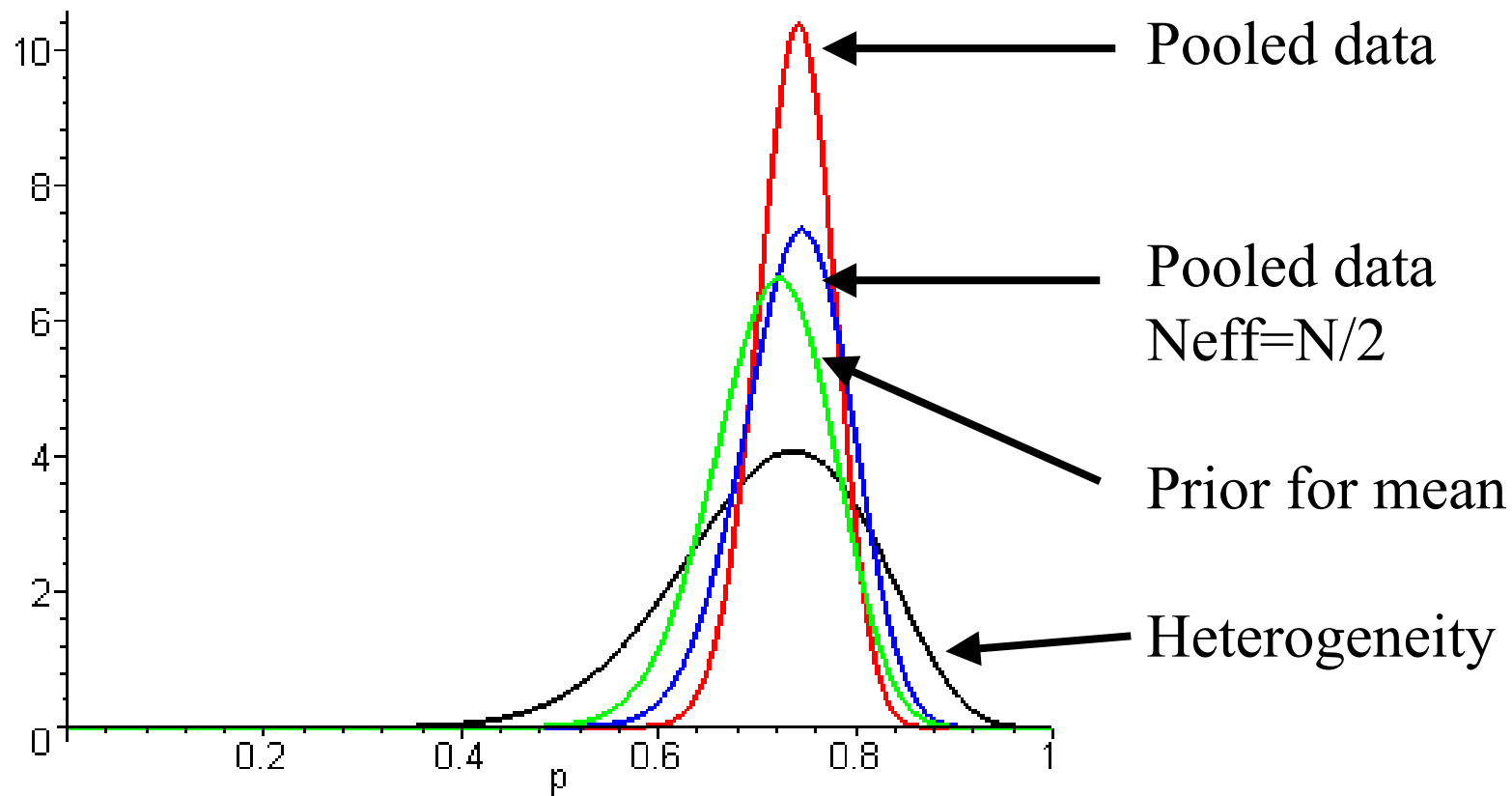
node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
a	27.25	51.93	2.432	1.681	9.521	183.6	10001	100000
b	10.64	21.12	1.016	0.7205	3.756	68.08	10001	100000
deviance	34.42	4.932	0.1364	26.56	33.82	44.55	10001	100000
my	0.7118	0.06088	4.837E-4	0.5809	0.7153	0.8209	10001	100000
hetero	0.1214	0.05839	0.001862	0.02753	0.1173	0.247	10001	100000



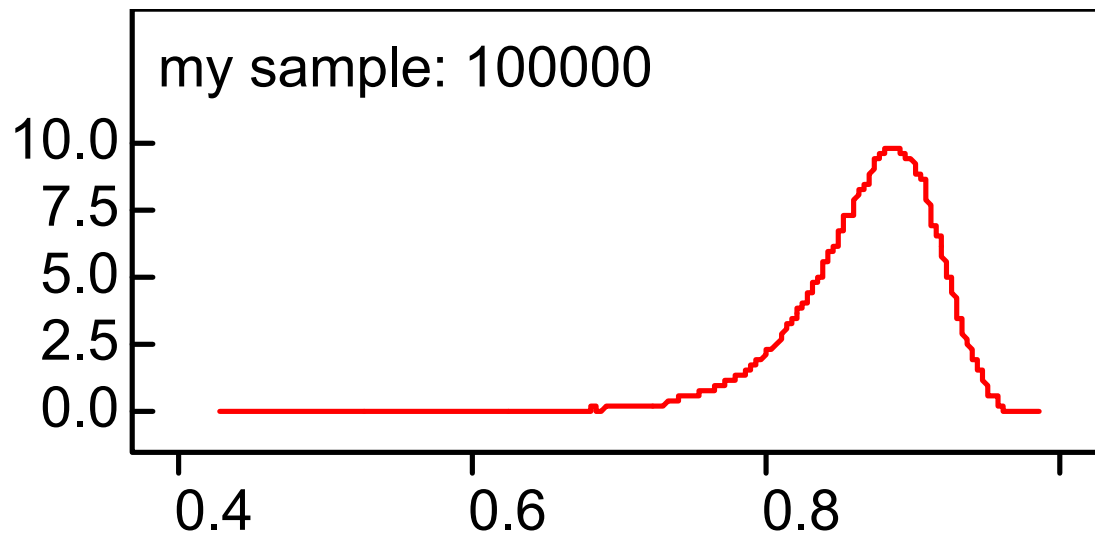
$\cong \text{beta} (40, 16)$

Idee: effektive Fallzahl

Potentielle Prior (Sensitivität)



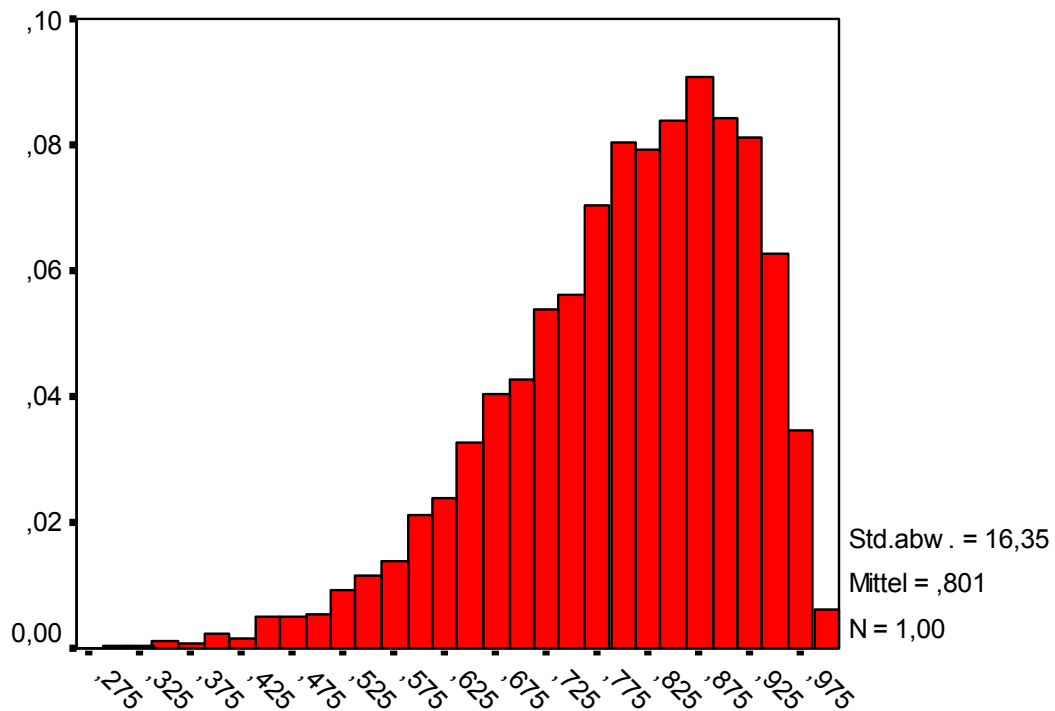
Spezifität



\cong beta (40, 6)

Prior für Rate Test-negativ spärliche Pilotdaten

Prior test-negative rate = BETA(8,2)



TNEG

06.12.2002

Dirk Hasenclever, IMISE, Leipzig

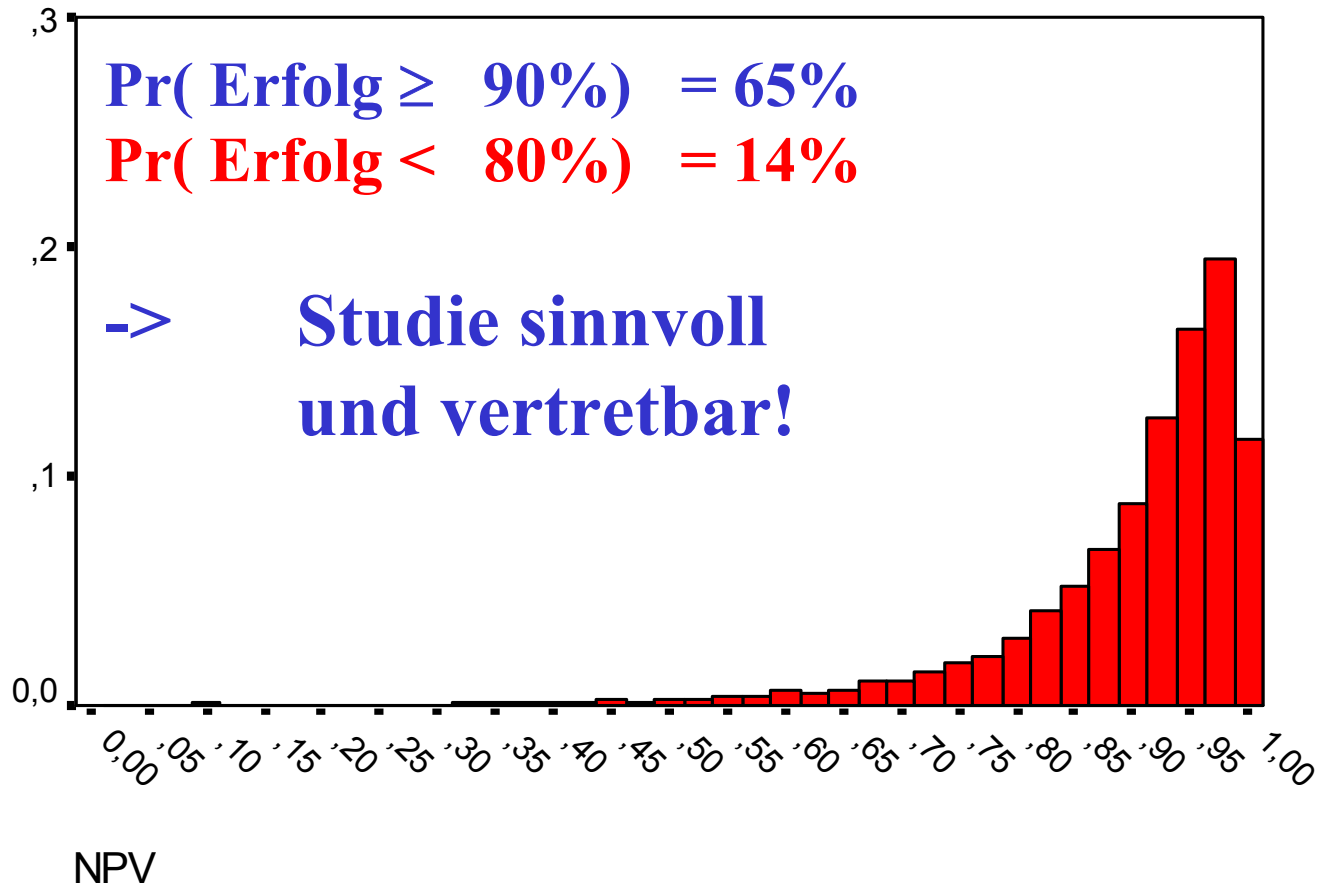
Problem:
Randbedingung:
NPV in [0, 1]

Lösung:
Simuliere und
filtriere!

29

Evidenzsynthese-Prior

für Therapieergebnis mit Stopp bei PET-



Good conceptual practice

- Bei **randomisierten Studien** sollte **standardmäßig**
 - ein **Studiengruppen-Prior** und
 - ein **Evidenzprior** (sofern möglich)dokumentiert werden (**auch falls frequentistisch formuliert..**).
- **Nutzen:**
 - Transparente Dokumentation der **Relevanz und Vertretbarkeit** der Studie
 - Grundlage zur **Studienplanung**
 - Unterstützung bei **Abbruchentscheidungen**
 - Ggfls. Motivation der **Wahl argumentationslogischer Prior**