

Ludwigshafen im November 2024

## Positionspapier Bayes Verfahren bei der Auswertung von Studien

Liebe forschende Kardiologinnen und Kardiologen,

wir Biometriker der Stiftung IHF haben uns aufgrund der aktuellen Anfragen und Diskussionen auf eine gemeinsame Position geeinigt, wie wir zukünftig mit Anfragen bzgl. Bayes Analysen in Studien umgehen. Wir beziehen uns auf den statistischen Review von Goligher et al. (Bayesian statistics for clinical research, The Lancet, 2024, Volume 404, Issue 10457, 1067 – 1076).

### Vorbemerkung

Im Studium wurde uns Biometrikern ausschließlich die frequentistische statistische Philosophie (Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses = relative Häufigkeit dieses Ereignisses, wenn man oft ein Experiment wiederholt) vermittelt. In der Bayes'schen Philosophie wird die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses neben der relativen Häufigkeit in wiederholten Experimenten auch von Vorinformationen bestimmt. Für klinische Studien bedeutet das, dass nicht nur die Studiendaten, sondern auch bereits vorbestehende Erkenntnisse oder Einschätzungen von Experten das Studienergebnis festlegen.

Heutzutage ist es durch verbesserte Rechnerleistungen und Implementierung entsprechender Hilfsmittel in Software-Paketen technisch möglich, Bayes Statistik praktikabel bei der Auswertung klinischer Studien einzusetzen. Die Ergebnisse sind Wahrscheinlichkeitsaussagen über mögliche Effekte und unterscheiden sich somit von der frequentistischen Interpretation (signifikant ja/nein bzw. Schätzung von Effekten plus Konfidenzintervalle). Solche Aussagen können bei der Bewertung insbesondere von Studien mit neutralem (nicht signifikantem) Ergebnis hilfreich sein: Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass Therapie A doch einen positiven Effekt hat? Wir nehmen zur Kenntnis, dass Bayes Analysen zurzeit immer populärer werden.

### Die a-priori Verteilung

Essentiell für die Anwendung von Bayes Verfahren ist eine sogenannte „a-priori Verteilung“. Diese Vorinformation über den zu erwartenden Effekt bzgl. des primären Endpunktes (möglicherweise auch über die sekundären Endpunkte) muss vor Entblindung und klassischer Auswertung der Studiendaten vollständig festgelegt werden („Priors should be fully prespecified in advance of unblinding data to ensure that the priori is not influenced by knowledge of the study findings“, Goligher et al.). Dabei reicht nicht ein Wert als Vorinformation aus (beispielsweise die Annahme über den zu erwartenden Effekt, die der klassischen Fallzahlberechnung zugrunde liegt), sondern man braucht eine nicht zu kleine Anzahl von Einschätzungen des möglichen Effektes. Auch die Festlegung eines minimalen, klinisch relevanten Unterschieds sollte vor Entblindung erfolgen.

### Was wir nicht machen

Bayes-Analysen mit a-priori Verteilungen, die nicht vor Entblindung schriftlich festgelegt sind. Expertenbefragungen, die nach der primären Auswertung erfolgen („Was hättet Ihr für einen Effekt erwartet, wenn Ihr das Ergebnis der Studie nicht kennen würdet?“), sind – auch aus unserer Sicht – mit dem Bayes Ansatz nicht vereinbar.

## Was wir machen

Bei der Studienplanung, aber auch in laufenden Studien, die noch nicht entblindet worden sind, kann es sinnvoll sein, im Statistischen Analyseplan (SAP) eine Bayes Auswertung zu definieren. Dabei muss insbesondere festgelegt werden, wie die a-priori Verteilung unter Verwendung vorhandener Vorinformationen (oder auch Erwartungen) festgelegt wird. Das heißt für uns, dass man die Ergebnisse vergleichbarer randomisierter Studien oder Metaanalysen nutzt (wird es beides meistens nicht geben) oder aber eine Expertenbefragung bzgl. des zu erwartenden Effekts durchführt. Dabei definieren Goligher et al. Experten als „Stakeholders“ und schließen in diese Gruppe neben Klinikern auch Forscher (Biometriker), Patienten und Pflegepersonal ein. Praktikabel ist das nur, wenn diese Experten die Studienfragestellung kennen und verstehen. Dabei sollten mindestens 10 (je mehr desto besser) Experten ihre Einschätzung über den zu erwartenden Effekt ohne Kenntnis von möglichen Interimsanalysen unabhängig voneinander abgeben. Diese Einschätzungen werden dann als a-priori Verteilung genutzt.

Diesem Ansatz deutlich untergeordnet sind nicht-informative (naive oder neutrale) a-priori Verteilungen. Naive Vorinformation bedeutet, dass man gar nichts weiß (alle möglichen Effekte sind gleich wahrscheinlich). Neutrale Vorinformation bedeutet, dass man keinen Effekt erwartet. Diese sollten höchstens als Sensitivitätsanalysen im Kontext von Bayes Verfahren eingesetzt werden („non-informative prior is generally not an appropriate prior for a primary analysis“, Goligher et al.). Auch die vielfach verwendeten skeptischen bzw. optimistischen a-priori Verteilungen sollten – wenn überhaupt – nur ergänzend genutzt werden.

## Mustertext für den SAP

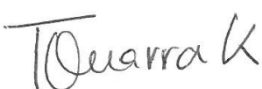
In order to further interpret the observed effect of randomization, the data are also analyzed using Bayesian methods in a separate sub-study after completion of the frequentist analysis. The results of an expert survey, which was completed before the study data was unblinded, are used as an a priori distribution. Each expert is asked independently about their expectations regarding the effect.

The mean and median of the resulting posterior distribution are used to describe the effect. We define the zone of clinical indifference as  $0.X < \text{hazard ratio/odds ratio} \dots < 1.Y$ . With this definition, we calculate the probability that the intervention has a positive, indifferent or negative effect with regard to the primary endpoint compared to the control treatment.

The calculations with the following a priori distributions are also carried out as sensitivity analyses:

- Naïve a-priori distribution
- *Neutral a-priori distribution*
- *Skeptical and optimistic a-priori distribution*

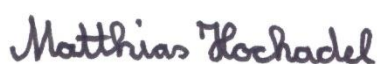
Die rot markierten Textstellen müssen studienspezifisch festgelegt werden. Sollten vergleichbare Vorstudien oder Ergebnisse von Metaanalysen zur Festlegung der a-priori Verteilung herangezogen werden, so ist der erste Absatz entsprechend anzupassen.



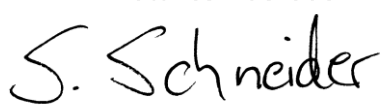
Taoufik Ouarrak



Dr. Thomas Riemer



Dr. Matthias Hochadel



Dr. Steffen Schneider