

Workshop der Arbeitsgruppe "*Therapeutische Forschung*" und der Präsidiumskommission "*Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTiG*" am 19.09.2023 auf der GMDS 2023

Bayessche Random-Effects-Metaanalysen mit sehr wenigen Studien in der Nutzenbewertung

Ralf Bender, Anika Großhennig, Friedhelm Leverkus, Tim Friede

Einführung

Ralf Bender (IQWiG)

Programm

- 10:05 – 10:15 Ralf Bender (IQWiG, Köln): Einführung
- 10:15 – 10:30 Tim Friede (UMG Göttingen):
Grundlagen der Bayesschen Metaanalyse
- 10:30 – 11:00 Christian Röver (UMG Göttingen):
Methoden zur empirischen Untersuchung der Heterogenität in Metaanalysen
- 11:00 – 11:15 Kaffeepause
- 11:15 – 11:45 Jona Lilienthal (IQWiG, Köln):
Vorschlag für A-Priori-Verteilungen basierend auf empirischen Untersuchungen
- 11:45 – 12:00 Sebastian Weber (Novartis, Basel): Vor- und Nachteile informativer Priors
- 12:00 – 12:15 Leo Held (UZH Zürich): Vor- und Nachteile informativer Priors
- 12:15 – 12:45 Diskussion: Tim Friede, Leo Held, Christian Röver, Jona Lilienthal, Sebastian Weber
Diskutant: Peter Schlattmann (IMSID, Jena)
- 13:00 – 13:30 AG-Sitzung

Introduction

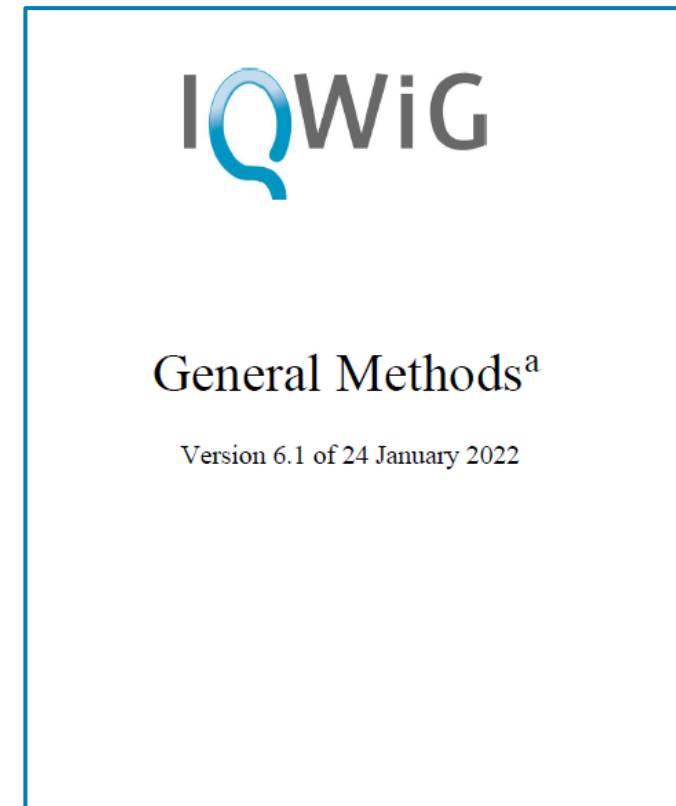
IQWiG and the German System:

- IQWiG was founded during the 2004 health care reform
- IQWiG is solely commissioned by the Federal Joint Committee (G-BA) and the Federal Ministry of Health (BMG), but can also cover topics on its own initiative under a general commission
- IQWiG: Assessment of benefits and harms of medical interventions and production of **independent**, evidence-based reports
- G-BA: Decision-making body of the self-governing health care system in Germany

German requirements according to IQWiG

Probability of additional benefit:

- Proof:
 - Significant meta-analysis of studies with high certainty of results (i.e., RCTs with low RoB)
 - At least 2 significant studies with high certainty of results
- Indication:
 - Significant meta-analysis of studies with moderate certainty of results (i.e., RCTs with high RoB)
 - 1 significant study with high certainty of results
- Hint:
 - Significant meta-analysis of studies with low certainty of results (i.e., non-RCTs with adequate adjustments)
 - 1 significant study with moderate certainty of results



<https://www.iqwig.de/>

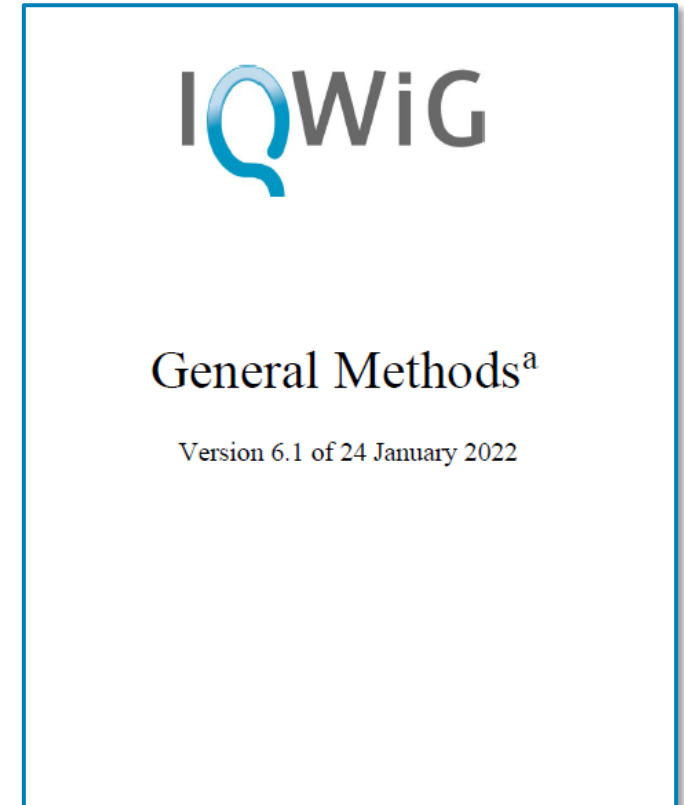
German requirements according to IQWiG

Extent of additional benefit:

- Major additional benefit
- Considerable additional benefit
- Minor additional benefit
- Non-quantifiable additional benefit
- Additional benefit is not proven
- Less benefit

Applied methodology:

- Shifted null hypothesis
- Upper limit of CI for RR < Threshold



<https://www.iqwig.de/>

German requirements according to IQWiG

Threshold values for determination of the extent of added benefit (Effect measure: RR)

Extent category	Outcome category		
	Overall mortality	Serious (or severe) symptoms (or late complications) and adverse events, as well as health-related quality of life ^a	Non-serious (or non-severe) symptoms (or late complications) and adverse events
Major	0.85	0.75 and risk $\geq 5\%$ ^b	n.a.
Considerable	0.95	0.90	0.80
Minor	1.00	1.00	0.90

a: Precondition: use of a validated or established instrument and a validated or established response criterion

b: Risk must be at least 5 % for at least one of the two groups being compared

Bayes in IQWiG Methods:

- Version 1 (2005):
Just a note that Bayesian methods exist in the context of **model uncertainty**.
- Versions 2 (2006) and 3 (2008):
Bayesian methods mentioned as **general alternative** to frequentist methods and that IQWiG will apply Bayesian methods "where necessary".
- Versions 4.0 (2011) and 4.1 (2013):
Designation of **indirect comparisons** as possible application area for Bayesian methods.

Bayes in IQWiG Methods:

- Version 4.2 (2015):
Use of Bayesian methods mentioned for **health economic evaluations** and **indirect comparisons**.
- Versions 5.0 (2017), 6.0 (2020), and 6.1 (2022):
Use of Bayesian methods mentioned for health economic evaluations, indirect comparisons, and **pairwise meta-analyses with very few studies**.

Bayes in IQWiG Methods:

Oral scientific debate regarding Version 5.0 (23.03.2017):

- „**Ulrich Mansmann:** Sie haben in Ihrem Methodenpapier gesagt, dass Sie die bayesschen Verfahren mittlerweile als eine Methodik ansehen, die in Ihren Argumenten angebracht werden kann. In den **Bayes'schen** Verfahren sind eigentlich die Art und Weise, **Metaanalysen mit wenigen Studien** zu machen, straight forward. Deshalb frage ich mich, ob man in diesem Punkt nicht so etwas hineinschreiben könnte ...“
- „**Ralf Bender:** ... Dass wir Bayes'sche Methoden grundsätzlich als Option ansehen, steht ja im Methodenpapier. Dass das allerdings so ganz straight forward ist, kann ich nicht so ganz nachvollziehen. Man muss ja immerhin dann noch **A-priori-Verteilungen** angeben, und die muss man erst mal haben. ... so ganz straight forward ist das meiner Ansicht nach nicht.“
- „**Ulrich Mansmann:** ... Wenn ich eine andere Analyse mache, mache ich auch A-priori-Verteilungen. Wir nehmen die natürlich irgendwie als gottgegeben hin, aber auch als Frequentist habe ich meine A-Prioris laufen, mit denen ich arbeite, nur die sind eben gottgegeben.“
- „**Stefan Lange:** Trotzdem noch einmal eine Anregung an Ulrich Mansmann und Tim Friede: Es wäre natürlich hilfreich ... wenn man sich ... ein Stück weit **einigen könnte** auf bestimmte Basisparameter, **was vernünftiger A-priori-Verteilungen** sein könnten. ... Vielleicht kann man sich in der Gesellschaft ein bisschen engagieren.“

Bayes in IQWiG Methods:

Oral scientific debate regarding Version 5.0 (23.03.2017):

- „**Tim Friede:** Ich möchte noch einmal betonen, dass wir als Fachgesellschaft begrüßt haben, dass das IQWiG die Initiative übernommen und erkannt hat, dass es hier ein methodisches Problem gibt, das man angehen muss. **Wir beteiligen uns natürlich gerne an der Lösungsfindung.** Im Moment gehen, was technische Details angeht, ein bisschen in die Meinungen auseinander, was straight forward ist und was man da sinnvoll als A-priori-Verteilung für bestimmte Parameter annimmt. Aber ich bin eigentlich guter Dinge, dass man da zu einem Konsens kommen kann, an dem wir uns gerne beteiligen.“
- (Diskussion um Heterogenität und FEM vs. REM) ...
- „**Tim Friede:** ... Aber wir halten die Bayes'sche Metaanalyse für eine Möglichkeit, für einen Weg vorwärts in diesen Situationen. Und wir haben ja auch **ganz konkrete Vorschläge** gemacht, was die **Apriori- Verteilung** für den Heterogenitätsparameter angeht. Um den geht es ja nur. Ich denke, dass wir da im **Dialog** weiterkommen. Ich würde mir wünschen, dass man spätestens in einer weiteren Version von diesen Methodenpapier, wenn nicht sogar in der Revision jetzt hier, konkrete Dinge in dem Bezug auch noch aufnehmen kann.

Activities since March 2017

- 21.03.2017: Discussion at Presidium Commission IQWiG/IQTIG in Munich
- 06.12.2018: *Workshop "Bayesian Methods in the Development and Assessment of New Therapies" of the IBS-DR Working Group "Bayes Methods"*, University Medical Center Göttingen
- 10.09.2019: ATF-Workshop during GMDS 2019 in Dortmund
- 2020, 2021: Talks at Cochrane Colloquium, ISCB, SRSM
- 01.04.2022: IQWiG/IQTIG session during DAGStat 2022 in Hamburg

Publications

- RÖVER, C., BENDER, R., DIAS, S., SCHMID, C, SCHMIDLI, H., STURTZ, S., WEBER, S. & FRIEDE, T. (2021): On weakly informative prior distributions for the heterogeneity parameter in Bayesian random-effects meta-analysis. *Res. Synth. Methods* **12**, 448-474.
→ *General guidance on the specification of prior distributions for τ*
- RÖVER, C., STURTZ, S., LILIENTHAL, J., BENDER, R. & FRIEDE, T. (2023): Summarizing empirical information on between-study heterogeneity for Bayesian random-effects meta-analysis. *Stat. Med.* **42**, 2439-2454.
→ *New approach to estimate prior distributions for τ*
- LILIENTHAL, J., STURTZ, S., SCHÜRMAN, C., RÖVER, C., FRIEDE, T. & BENDER, R. (2023): Empirical heterogeneity priors for Bayesian random-effects meta-analysis in health technology assessment. *Res. Synth. Methods* (under review).
→ *Derivation of new empirical prior distributions for τ in IQWiG applications*

Programm

- 10:05 – 10:15 Ralf Bender (IQWiG, Köln): Einführung
- 10:15 – 10:30 Tim Friede (UMG Göttingen):
Grundlagen der Bayesschen Metaanalyse
- 10:30 – 11:00 Christian Röver (UMG Göttingen):
Methoden zur empirischen Untersuchung der Heterogenität in Metaanalysen
- 11:00 – 11:15 Kaffeepause
- 11:15 – 11:45 Jona Lilienthal (IQWiG, Köln):
Vorschlag für A-Priori-Verteilungen basierend auf empirischen Untersuchungen
- 11:45 – 12:00 Sebastian Weber (Novartis, Basel): Vor- und Nachteile informativer Priors
- 12:00 – 12:15 Leo Held (UZH Zürich): Vor- und Nachteile informativer Priors
- 12:15 – 12:45 Diskussion: Tim Friede, Leo Held, Christian Röver, Jona Lilienthal, Sebastian Weber
Diskutant: Peter Schlattmann (IMSID, Jena)
- 13:00 – 13:30 AG-Sitzung