

Verwendung von Vorwissen in statistischen Analysen – Fre- quentistische vs. Bayesianische Verfahren

Maximaler Schutz gegen systematische Fehler (Bias)

- ▶ Zeitgleicher Vergleich mit paralleler Gruppe
- ▶ Ähnliche Gruppen, einziger Unterschied in Intervention
- ▶ Kein Einfluss der Erwartungen von Patient und Untersucher
- ▶ Hochwertige wissenschaftliche Analyse

„Klar“ seit Paul Martini, 1932

Gefahren bei Verzicht auf eine zeitgleiche Kontrollgruppe:

Risiken

- ▶ Selektionsbias
- ▶ Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen
- ▶ Fehlende Verblindung der Untersucher
- ▶ . . .

Lösungsansatz: Dynamische Informationsanleihe

Dynamische Informationsanleihe

- ▶ Kombiniere Vorwissen (historische Kontrollen) mit aktuellen Kontrollen
- ▶ Auf Bayesianisch: $\text{Posterior} \propto \text{Prior} \times \text{Likelihood}$
- ▶ Nutze meta-analytische Methoden um die Parameter der Prior für den Kontrollarm zu erhalten (Neuenschwander et al., 2010)
- ▶ Das Ausmaß der Informationsanleihe hängt von der Diskrepanz zwischen den historischen und aktuellen Kontrollen ab
- ▶ Dies wird durch eine robust mixture prior gesteuert (Schmidli et al., 2014).

Vorteil: Gewichtete modellbasierte Nutzung Information historischer Kontrollen

Anwendung in klinischen Studien siehe z.B. Maher et al. (2024), Richeldi et al. (2022) oder Sailer et al. (2025). um "Kontrollen" zu sparen

Dynamische Informationsanleihe

- ▶ Pool: Beihandle die historischen Daten wie genuine Studiendaten, gemeinsame Auswertung
- ▶ Test-then-pool (Viele et al, 2013)
 - ▶ p_H ist die historische und p_0 die aktuelle Response Rate
 - ▶ Teste z.B. $H_0 : p_0 = p_H$ vs $H_1 : p_0 \neq p_H$ Poole wenn H_0 beibehalten wird.
 - ▶ Inflation des Fehlers 1 .Art
- ▶ Pool-then-test
- ▶ Bessere Kontrolle des Fehlers 1. Art

Kriterien

- ▶ Untersuchung von Heterogenität über statistische Heterogenität hinaus erforderlich.
- ▶ Zusätzliche inhaltliche Bewertung notwendig
- ▶ Wie vergleichbar sind aktuelle und historische Kontrollen?

The Use of External Control Design is Most Persuasive When:

(Note: In many cases not all of these themes will be met and FDA will consider the totality of evidence)

	FDA Guidance	ICH E10
• It is not possible and/or ethical to run a placebo control ^{1,2,4}	✓	✓
• There is no available therapy for comparison (usually the case for rare diseases)	✓	
• The disease progression is well understood or predictable ^{1,4,9}	✓	✓
• The outcome measure is objective ^{1,3,4-9,11}	✓	✓
• The treatment effect <ul style="list-style-type: none"> - is large/dramatic^{1-4,9,11} - is not affected by patient or investigator motivation or choice of subjects for treatment³ - has a strong temporal association with administration of the investigational product^{3,4} - is consistent with the expected pharmacological activity based on the target and perhaps shown in animal models³ - is measured in a manner that reasonably manages and minimizes bias³ 	✓	✓
	✓	
	✓	
	✓	
	✓	
• The control population closely resembles the treatment group including setting for and manner of treatment (i.e. standard of care) ^{1,2,4,8,10,11}	✓	✓
• Covariates influencing the outcomes of the disease are well characterized ¹		✓
• The control group is a well-documented population with access to individual patient records ¹		✓
• The results provide compelling evidence of a change in the established progression of disease ²	✓	

Abbildung: Jahanshah et al. 2021, Fig. 1

- ▶ Der Verzicht auf eine zeitgleiche Kontrollgruppe muss gut begründet sein.
- ▶ Die Vergleichbarkeit historischer und aktueller Kontrollen sollte gegeben sein
- ▶ Bayesianische Verfahren sind attraktiv, weil sie Vorwissen gewichtet berücksichtigen
- ▶ Aber wie wird die Prior bestimmt?
- ▶ Frequentistische Verfahren haben das Problem des multiplen Testen und liefern nur eine „alles oder nichts“ Lösung
- ▶ Sinnvoll wäre eine Weiterentwicklung von Verfahren zur Einbeziehung von Kovariaten (Callegaro et al., 2024)

- [1] A. Callegaro, Y. Luo, N. Karkada, and T. Zahaf. Dynamic borrowing of historical controls adjusting for covariates in vaccine efficacy clinical trials. *Pharmaceutical statistics*, 23:630–644, Sep-Oct 2024.
- [2] M. Jahanshahi, K. Gregg, G. Davis, A. Ndu, V. Miller, J. Vockley, C. Ollivier, T. Franolic, and S. Sakai. The use of external controls in fda regulatory decision making. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 55(5):1019–1035, Sep 2021.
- [3] T. M. Maher, K. K. Brown, S. Cunningham, E. M. DeBoer, R. Deterding, E. K. Fiorino, M. Griesse, N. Schwerk, D. Warburton, L. R. Young, M. Gahlemann, F. Voss, and C. Stock. Estimating the effect of nintedanib on forced vital capacity in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease using a bayesian dynamic borrowing approach. *Pediatric pulmonology*, 59:1038–1046, Apr 2024.
- [4] B. Neuenschwander, G. Capkun-Niggli, M. Branson, and D. J. Spiegelhalter. Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clin. Trials*, 7(1):5–18, Feb. 2010.
- [5] L. Richeldi, A. Azuma, V. Cottin, C. Hesslinger, S. Stowasser, C. Valenzuela, M. S. Wijsenbeek, D. F. Zoz, F. Voss, and T. M. Maher. Trial of a preferential phosphodiesterase 4b inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*, 386:2178–2187, Jun 2022.

- [6] M. O. Sailer, D. Neubacher, C. Johnston, J. Rogers, M. Wiens, A. Pérez-Pitarch, I. Tartakovsky, J. Marquard, and L. M. Laffel. Pharmacometrics-enhanced bayesian borrowing for pediatric extrapolation - a case study of the dinamo trial. *Therapeutic innovation and regulatory science*, 59:112–123, Jan 2025.
- [7] H. Schmidli, S. Gsteiger, S. Roychoudhury, A. O’Hagan, D. Spiegelhalter, and B. Neuenschwander. Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*, 70(4):1023–1032, Dec. 2014.
- [8] K. Viele, S. Berry, B. Neuenschwander, B. Amzal, F. Chen, N. Enas, B. Hobbs, J. G. Ibrahim, N. Kinnersley, S. Lindborg, S. Micallef, S. Roychoudhury, and L. Thompson. Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*, 13(1):41–54, 2014.