贝叶斯统计在儿童用药有效性外推中的应用

李若冰[1]，言方荣[2]，王　骏[1*]
(1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 中国药科大学理学院，生物统计与计算药学研究中心，江苏南京 211198)

摘要：由于儿童人群的生理特殊性，使用外推技术将成人人群数据外推至儿童人群是当前儿童用药的研发热点。贝叶斯统计作为一种可更充分利用已获得临床数据的灵活方法，正成为儿童用药有效性外推中的有效工具。文章在介绍儿童临床研究特点的基础上，阐述了贝叶斯统计的基本概念和基础模型框架，并介绍了幂先验、混合先验和 meta 分析预测先验，以及模拟技术在贝叶斯统计中的重要作用。然后介绍了一项使用稳健 meta 分析预测先验借用成人人群历史数据的儿童人群多发性硬化症研究案例。最后讨论了贝叶斯统计在儿童用药外推中其他领域的应用场景，以及实际使用中的重点关注内容。

关键词：儿童用药；有效性外推；贝叶斯统计
中图分类号：R945　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1606-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.013

Bayesian Statistics for Extrapolation of Efficacy in Pediatric Medicines

LI Ruobing[1], YAN Fangrong[2], WANG Jun[1*]
(*1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022; 2. Research Center of Biostatistics and Computational Pharmacy, School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

ABSTRACT: Due to the physiological characteristic of the pediatric population, extrapolation of clinical data from the adult population to the pediatric population is a development focus on pediatric medication. Bayesian statistics, as a flexible method to efficiently utilize the occupied early clinical data, is becoming a powerful tool in the extrapolation of efficacy in pediatric medicine. Based on the introducing of pediatric research features, this paper illustrates the basic concepts and framework of Bayesian statistics, introduces power priors, mixed priors and meta-analysis predictive priors, as well as the important role of simulation technology in Bayesian statistics. Then, a case study of multiple sclerosis in a pediatric population using robust meta-analysis predictive priors to borrow historical data from adult population is present. Finally, this paper discusses other fields of Bayesian statistics in pediatric medication extrapolation and the key consideration in clinical development.

Key Words: pediatric medicine; extrapolation of efficacy; Bayesian statistics

在国家各项政策的支持下，儿童用药的研制和创新正成为当前工业界关注的重点。但由于儿童人群的特殊性，儿童用药在剂型设计、规格选择、有效性和安全性评估等方面不宜简单套用成人药品的技术指导原则。针对研发中的关切内容，国家药品监督管理局药品审评中心正逐步构建儿童用药研发审评标准体系，包括《儿科人群药物临床试验技术指导原则》《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则》等。国外相关机构也发布了与儿童人群相关的指导原则，例如欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）发布的《小规模人群临

收稿日期：2022-08-02
作者简介：李若冰(1991—)，男，助理研究员，主要从事药品的技术审评工作。
通信作者：王　骏(1979—)，男，研究员，主要从事药品的技术审评工作。
E-mail：wangj@cde.org.cn

床试验指导原则》（Guideline on Clinical Trials in Small Populations）《儿科用药研发的外推意见书》（Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Pediatrics）；人用药品注册要求协国际调理事会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）发布的《E11A：儿科用药的外推》（E11A: Pediatric Extrapolation）等。

基于一项1998—2009年的儿童用药上市申请数据[1]，约60%的儿童药物需要至少1项充分的有效性对照研究。而在2010年之后的调查研究中[2]，该项比例显著降低，更多的儿童用药研发使用了灵活的外推方法。因此，在儿童用药的有效性评价中，使用成人研究中的疗效数据外推至儿童患者或者由年长儿童患者研究中的疗效数据外推至年幼儿童患者正成为一种趋势。选择合适的统计学方法以充分且高效地使用成人人群的有效性证据，是促进儿童用药发展的重要内容。贝叶斯统计因其灵活的方式，以及可结合早期成熟的成人临床疗效数据的优势，正逐渐成为一种有效性外推的有效工具。

本研究简略阐述了儿童用药临床试验研究的特点，介绍了贝叶斯统计的基本概念、基础模型和框架、先验分布的选择和模拟技术，并结合贝叶斯统计在一项儿童多发性硬化临床研究中的实际应用，对贝叶斯统计的应用进行了延伸性讨论，以期为贝叶斯统计在成人用药数据外推至儿科人群的应用提供参考。

1 儿童用药临床研究的特点

儿童用药通常是指适合18岁以下未成年人的药品。由于儿童的生理功能特殊，尤其是肝、肾、神经和内分泌功能发育不全，所以其药物吸收、分布、代谢等均有特殊规律，并不是成人的缩小版。儿童人群的生理差异也可能会引起儿童用药的疗效表现与成人存在差异。儿童用药的临床研究本身难度较大、不确定性强，例如儿童受试者招募困难、安全性风险高、与儿童进行身体感受的沟通表达具有困难等。这些都导致儿童用药的临床试验周期长、研发风险和成本高。

基于上述原因，有必要通过成人用药数据外推来进一步完善和丰富儿童人群用药信息、指导临床用药、减少儿童用药临床研究的风险。根据《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》，基于已知数据和成人人群与儿科人群的相似程度，可分为完全外推、部分外推和不进行外推。针对儿科人群的研究设计和外推决策，需综合分析可获得的信息和数据以进行相似程度判断，包括不同年龄阶段人群器官功能的差异、对药理学特征的影响、疾病知识、流行病学情况、非临床试验数据、相同或类似机制药物在成人及儿童人群间的药动学（pharmacokinetics，PK）和药效学（pharmacodynamics，PD）参数，以及临床有效性和安全性差异等。然而，由于儿童人群生理方面的特殊性，其疾病进展和生物标志物特征等与成人存在差异，在进行有效性外推时，可能需要开展临床有效性研究以进一步确定儿童用药的疗效相似性[3]。

相较于常规药物的随机对照临床试验，儿童用药在进行有效性研究时具有显著特征。首先是儿童受试者人数较少，通常只有几十例甚至几例受试者。其原因一方面是父母对于儿童进行临床研究存在抵触心理，另一方面是儿科研究相关的临床机构和研究人员欠缺。其次，出于伦理考虑，以及尽可能让儿童人群接受到更为有效的治疗，儿童用药临床试验中通常不设置安慰剂对照组，常为单臂设计或阳性对照药设计。最后，除仅对儿童研发的医药用品外，在儿童有效性研究开展前通常存在其他类型的有效性数据可供外推，例如在成人中进行的随机对照研究、超说明书使用的汇总数据、真实世界研究和研究者发起的临床研究等。

2 贝叶斯统计

2.1 基础概念

贝叶斯统计的基本理念来自于贝叶斯公式，即通过结合参数的先验概率分布和似然分布计算参数的后验分布以供决策。在儿童用药的有效性外推中，贝叶斯统计是指结合成人人群临床研究数据等外部有效性信息（先验信息）和儿科人群临床研究中的有效性结果（似然分布），得出儿科人群有效性信

息（后验信息）。相较于常规临床研究中使用的频率统计学方法，贝叶斯统计通过量化纳入成人人群的疗效数据来支持儿科人群的有效性决策。

在儿童用药的有效性外推中，贝叶斯统计具有显著优势。首先，贝叶斯统计可以更高效地整合不同来源的有效性数据，包括成人有效性数据、超说明书使用的汇总数据、真实世界数据和其他有效性数据等。其次，借用外部数据可以进一步优化儿童人群有效性研究的样本量，尽可能减少儿童人群的受试风险。而且，贝叶斯统计能够高效率地借用外部数据，在统计推断中有更高的检验效能[4]。

2.2 基础模型与框架

令 D 为一项研究观测的数据，来自于抽样分布 $F(\cdot \mid \theta)$，其中 θ 为研究所关注的疗效指标参数，则在当前研究数据下关注的疗效指标似然为 $L(\theta \mid D)$。在频率统计中，通过对似然函数进行极大似然估计可得 θ 的估计值。而在贝叶斯统计中，首先预设先验信息 $\pi(\theta)$ 来代表既往对疗效指标的认识，并通过贝叶斯法则（Bayes rules）计算后验信息 $p(\theta \mid D)$。根据计算得到后验信息之后，可将其均值或中位数作为 θ 的估计值，以后验分布的 2.5%和 97.5%分位数作为 95%置信区间。

在有效性数据外推过程中，使用贝叶斯统计主要有 2 类思路，分别是两步法和组合法[5]。两步法是指先将所有可用外部数据联合计算出儿童人群的疗效先验，再将其与儿童人群临床研究的疗效似然进行结合；组合法是指将所有数据应用于同一分层模型中进行统计推断。

令 $D_0=\{Y_1, \cdots, Y_K\}$ 表示有 K 个成人的人群疗效数据，其对应的疗效指标参数和样本量分别为 $\theta=\{\theta_1, \cdots, \theta_K\}$、$N=\{n_1, \cdots, n_K\}$。儿童人群研究的疗效数据为 $D=\{Y_{K+1}\}$，其对应的疗效指标参数和样本量分别为 θ_{K+1}、n_{K+1}。假设 K 个成人的人群疗效指标参数具有可交换性，服从同一正态分布，即 $\theta_1, \cdots, \theta_K \mid \theta, \tau^2 \sim N(\theta, \tau^2)$。若主要疗效指标不是连续型正态变量时，需要提前对 θ 进行转化。例如，当 θ 为有效率时，应先对其进行分对数变换（logit transformation）。

在两步法中，可根据似然 $L(\theta, \theta, \tau^2 \mid D)$ 和 $\pi(\theta)$ 计算出平均疗效参数的后验 $p(\theta \mid D_0)$，并以此作为儿童人群的疗效先验（第 1 步），如式①所示。

$$\pi(\theta_{K+1}) \propto p(\theta \mid D_0) = \iint L(\theta, \theta, \tau^2 \mid D_0)\pi(\theta \mid \theta)\pi(\theta \mid \tau^2)\pi(\tau^2)\mathrm{d}\theta\mathrm{d}\tau^2 \qquad ①$$

之后第 2 步使用贝叶斯法则计算儿童人群的疗效后验，如式②所示。

$$p(\theta_{K+1} \mid D) \propto L(\theta_{K+1} \mid D)\pi(\theta_{K+1}) \qquad ②$$

在组合法中，一般假设成人人群和儿童人群的疗效来自于同一分布，则儿童人群的疗效后验可视为所有人群的疗效分布函数的后验分布，如式③所示。

$$p(\theta \mid D_0) \propto L(\theta \mid D)L(\theta \mid D_0)\pi(\theta) \qquad ③$$

2.3 先验分布的选择

在贝叶斯统计中，先验信息分为无信息先验和信息先验。其中无信息先验是指对目标变量无可用信息，例如定义某连续变量为均匀分布。而在儿童用药的有效性外推中，一个重要特征是具有可参考的外部疗效数据，因此使用信息先验是合理的。

确定先验信息的方法多种多样，在本节中将介绍 3 类较为常用的先验信息选择方法，分别是：幂先验（power prior）、混合先验（mixture prior）和 meta 分析预测先验［meta-analytic predictive（MAP）prior］。这 3 类方法在近些年的成人药物有效性数据外推至儿科人群中的应用较为广泛[6]。

幂先验是指通过对似然增加幂数 $a_0 \in [0,1]$ 来调整先验信息的重要程度，其中 a_0 表示对外部数据赋予的权重[7]。例如在上述组合法中，给予成人人群的疗效指标数据幂数权重，用来调节成人数据的重要程度或者变异程度。在当前情况下，儿童人群的疗效后验，如式④所示。

$$P(\theta \mid D, D_0) \propto L(\theta \mid D)L(\theta \mid D_0)^{a_0}\pi(\theta) \qquad ④$$

其中：当 $a_0=1$ 时表示不对成人人群数据进行调整，儿童人群的疗效后验受到儿童人群的疗效结果和成人人群疗效数据的影响重要程度相当；当 $a_0=0$，表示儿童人群的疗效后验不受成人人群疗效数据的影响，仅与儿童人群的有效性试验相关。

混合先验是指将多种先验进行混合的方法[8—9]。

例如在上述两步法中，在使用成人人群疗效数据计算出儿童人群疗效先验后，可将此先验与其他先验进行线性组合得到最终先验，如式⑤所示。

$$\pi_D(\theta_{K+1})=\omega\pi(\theta_{K+1})+(1-\omega)\pi'(\theta_{K+1}) \quad ⑤$$

式中：$\pi_D(\cdot)$ 表示最终先验；$\pi(\cdot)$ 表示上述成人人群疗效数据计算所得疗效后验；$\pi'(\cdot)$ 表示其他类型的先验，例如可设置为一项无信息先验；ω 表示 2 种先验类型的权重。

MAP 先验是指通过贝叶斯模型综合多项具有同质性的人群的研究来建立信息先验的方法，其基本建模思路即为“**2.2**”项中介绍的两步法[10—11]。以贝叶斯随机效应 meta 分析模型为例，建立的模型如下。

$$Y_K \mid \theta_K \sim N(\theta_K, S^2_K)$$

$$\theta_1, \cdots, \theta_K, \theta_{K+1} \mid \theta, \tau^2 \sim N(\theta, \tau^2)$$

$$\theta \sim \pi(\theta)$$

$$\tau^2 \sim \pi(\tau^2)$$

在 τ 已知的情况下，采用 MAP 先验结果可得 θ 的后验，如式⑥所示。

$$\theta \mid D_1, \cdots, D_K, \tau \sim N\left(\frac{\sum\omega_K D_K}{\sum\omega_K}, \frac{1}{\sum\omega_K}\right) \quad ⑥$$

其中，$\omega_K=(S^2_K+\tau)^{-1}$。

儿童人群的疗效先验如式⑦所示。

$$\pi_D(\theta_{K+1}) \sim N\left(\frac{\sum\omega_K D_K}{\sum\omega_K}, \frac{1}{\sum\omega_K}+\tau^2\right) \quad ⑦$$

值得注意的是，以上先验信息的确认方法是可联合使用的，例如在采用 MAP 先验方法确认儿童人群的疗效先验后再结合其他先验进行混合先验。

另外，近年来一些学者提出了在确定先验时使用倾向性得分等方法评估参照人群和目标人群的异质性，例如倾向性评分幂先验（propensity score-integrated power prior，PS-PP）[12]、倾向性评分 meta 分析预测先验（propensity-score-based meta-analytic predictive prior，PS-MAP）等[13]。这些方法考虑了不同研究中受试者协变量分布的差异以及协变量对干预结果可能造成的影响，在使用得当的情况下能够产生更准确的先验。

2.4 模拟技术

模拟技术在临床研究中有重要作用，对于贝叶斯统计的设计和实施更是扮演着不可或缺的角色，主要体现在以下 3 个方面。

首先，在贝叶斯统计中，正确的计算方法和充足的计算能力是贝叶斯统计得以广泛应用的重要前提。在贝叶斯统计中，后验信息的计算与先验信息以及似然相关。当临床研究包含多项变量，且统计学模型使用多分层模型时，其后验分布通常较难得出严格的封闭解（closed-form solution）。因此在实际应用过程中，通常使用马尔可夫链蒙特卡罗方法（Markov chain Monte Carlo，MCMC）对后验进行数值计算。当马尔可夫链趋于平稳（即收敛）时，可将抽样分布近似作为后验分布。

其次，在药物临床研究中，操作特征（operating characters）常用来评价模型和结果。在常规药物上市监管要求中，Ⅰ类错误是确定药物有效性的关键操作特征。但是在贝叶斯统计中，无法直接获得Ⅰ类错误的封闭解。因此在实际应用过程中，通常会使用模拟的方法计算贝叶斯统计的Ⅰ类错误。

最后，在贝叶斯统计的实际应用中，需要在试验前预设较多内容，例如先验信息的来源、混合先验中的权重和后验分布计算的过程等。而这些预设因素的合理性和对统计学结果和结论的影响需要得到充足评估。需在不同预设情况下对结果进行敏感性分析，以确保结果不过分依赖于某个预设因素。

综上所述，模拟技术纵贯贝叶斯统计的设计、计算和分析全过程。因此在使用模拟技术作为重要工具时，还需对模拟的计划和实施过程进行规范，以保证模拟结果的可靠性。

3 案例——儿童人群的多发性硬化（multiple sclerosis，MS）

FDA 于 2018 年 8 月 29 日建立了复杂新颖创新试验设计（complex innovative trial design，CID）项目，该项目的目的是推进 CID 在药物开发后期阶段的应用，其中包含的新颖试验设计为复杂适应性设计、贝叶斯统计和模拟技术等。

一项在儿童人群 MS 的研究被纳入 CID 项目中，该项研究使用稳健 meta 分析预测先验，借用成人人群 MS 的历史数据。该研究于 2021 年开始招募受试者，当前正在进行过程中，尚未见公开发布的

临床研究结果[14]。本节仅对其研究背景和试验设计进行介绍。

研究背景：MS 是一种中枢神经系统的自身免疫性慢性脱髓鞘症，常发生于 20 ～ 40 岁人群中。MS 是一种罕见病，被收录在我国第一批罕见病目录中，有较迫切的、未满足的临床需求。在 MS 的临床研究中，受试者的入组较难。

试验设计：该研究采用非劣效设计，使用芬戈莫德（fingolimod）作阳性对照药。拟用稳健 MAP 方法构建先验[15]，即首先通过常规 MAP 构建信息先验，再设定一个无信息先验构建为混合先验。数学形式如下。

$$p_{\mathrm{MAP}}(\theta_{K+1})=p(\theta_{K+1} \mid Y_1,\cdots,Y_K)$$；

$$\pi_{\mathrm{robust}}(\theta_{K+1})=\omega p_{\mathrm{MAP}}(\theta_{K+1})+(1-\omega)p_{\mathrm{vague}}(\theta_{K+1})$$

其中：$p_{\mathrm{MAP}}(\theta_{K+1})$ 为通过 MAP 方法构建的先验；$p_{\mathrm{vague}}(\theta_{K+1})$ 为所设定的无信息先验；ω 为 MAP 先验在混合先验中所占的权重，取值在 0 ～ 1；$\pi_{\mathrm{robust}}(\theta_{K+1})$ 表示最终得到的稳健 MAP 先验。先验信息的使用可降低研究中的样本量，具体的样本量设定通过先验有效性样本量（effective sample size，ESS）计算得到[16]，并通过 RBesT 包实现[17]。

该研究共借用了 6 项既往临床研究的数据，其中包含 5 项成人研究和 1 项儿童研究，共有 2 000 余名受试者。

应用讨论：由于仅 3%～ 5%的 MS 患者为儿童或青少年，可入组儿童 MS 受试者极少，因此完全基于儿童 MS 的临床研究来进行决策是非常困难的。在这种情况下，结合成人试验（外部数据）来提供更强的证据以供决策为行之有效的方法。

通过 MAP 先验整合成人数据得到的先验信息约等于 90 名受试者的临床研究结果，这让儿童临床研究的受试者人数至少减少 30%，也极大提高了较难入组受试者的 MS 研究的检验效能。从伦理上讲，该项应用也避免了儿童受试者接受不必要的安慰剂或低效治疗，可保证更多儿童受试者尽可能接受更高效的治疗。

4　讨论

在儿童用药的外推中，贝叶斯统计不仅可应用于有效性外推，在剂量选择、量效（exposure-response，ER）关系等方面也有较大应用优势。例如在早期剂量探索中，可纳入外部数据作为模型参数的先验信息[18—19]。WADSWORTH 等[20]在儿童人群的 ER 关系外推研究中，使用多变量 meta 分析模型纳入成人人群的 ER 关系数据，并作为儿童人群 ER 关系的先验信息，以此判断成人人群和儿童人群的 ER 关系相似度。同理，在儿童用药的有效性外推中，除贝叶斯统计外，频率统计也有相适应的方法。例如，使用收缩估计方法将成人人群的疗效数据来估计儿童人群疗效的变异程度[21—22]，以此解决儿童人群疗效研究因人数较少无法得出稳健结论的问题。再如，用加权检验将成人人群的疗效数据和儿童人群的疗效数据进行结合检验等[23]。

贝叶斯统计相较于频率统计最大的不同在于先验信息的应用。因此，先验信息的选择所带来的影响是需要重点关注的内容。后验信息可看作是先验信息和试验数据加权的结果。当试验数据的样本量足够大时，先验信息对后验信息的影响较小；而当试验数据的样本量较小时，先验信息对后验信息的影响较大。因此在受试者较少的儿童用药临床研究中，先验信息所带来的影响更应受到关注和讨论，过多强调成人人群有效性证据的重要性会导致最终儿童人群有效结论决策的偏移，而轻视成人人群等外部数据会增加儿童人群临床研究的成本和风险。因此在前期研究的基础上，充分研究和合理研判外部数据，用来构建先验信息是非常重要的。

需要注意的是，当前尚有一些问题阻碍了贝叶斯统计在有效性研究中的广泛应用。首先，贝叶斯统计的应用需要专业和经验丰富的统计师参与研究方案的设计和实施，且其实施需要相应的计算能力和软件支持。其次，贝叶斯统计中先验的选择是影响最终结果的重要因素，而当前选择先验的方法类型多样化，且具有较高的主观性。最后，虽然贝叶斯可通过模拟基数计算出Ⅰ类错误，但并不是严格的封闭解，而这正是监管机构关注的内容。

儿童用药临床研究与成人用药临床研究有较显著的差异。儿童人群是一个弱势群体，在临床研究中应尽可能地避免不必要的伤害、减少风险，因此当前监管机构已制定了多种规章制度和指导原则为

儿童用药的研发和生产提供支持。需要注意的是，迫切的临床需求和监管机构的政策支持并不意味着对儿童用药科学性要求的降低，反而由于儿童人群的特殊性，在一定程度上会提高对药品有效性和安全性的要求。因此，在儿童用药的研发全周期中，申请方应充分评估已获得证据的充分性和完整性，并及时与监管机构沟通。

参考文献：

[1] DUNNE J, RODRIGUEZ W J, MURPHY M D, *et al*. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs [J]. *Pediatrics*, 2011, **128**(5): e1242-e1249.

[2] SUN H H, TEMECK J W, CHAMBERS W, *et al*. Extrapolation of efficacy in pediatric drug development and evidence-based medicine: progress and lessons learned [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, **2017**: 1-7.

[3] LAKSHMINARAYANAN M, NATANEGARA F. Bayesian applications in pharmaceutical development [M]. New York: Chapman and Hall/CRC, 2019.

[4] SCHOENFELD D A, ZHENG H, FINKELSTEIN D M. Bayesian design using adult data to augment pediatric trials [J]. *Clin Trials*, 2009, **6**(4): 297-304.

[5] GAMALO-SIEBERS M, SAVIC J, BASU C, *et al*. Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation [J]. *Pharm Stat*, 2017, **16**(4): 232-249.

[6] WADSWORTH I, HAMPSON L V, JAKI T. Extrapolation of efficacy and other data to support the development of new medicines for children: a systematic review of methods [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, **27**(2): 398-413.

[7] IBRAHIM J G, CHEN M H. Power prior distributions for regression models [J]. *Stat Sci*, 2000, **15**(1): 46-60.

[8] HSIAO C F, HSU Y Y, TSOU H H, *et al*. Use of prior information for Bayesian evaluation of bridging studies [J]. *J Biopharm Stat*, 2007, **17**(1): 109-121.

[9] GANDHI M, MUKHERJEE B, BISWAS D. A Bayesian approach for inference from a bridging study with binary outcomes [J]. *J Biopharm Stat*, 2012, **22**(5): 935-951.

[10] NEUENSCHWANDER B, CAPKUN-NIGGLI G, BRANSON M, *et al*. Summarizing historical information on controls in clinical trials [J]. *Clin Trials*, 2010, **7**(1): 5-18.

[11] GSTEIGER S, NEUENSCHWANDER B, MERCIER F, *et al*. Using historical control information for the design and analysis of clinical trials with overdispersed count data [J]. *Stat Med*, 2013, **32**(21): 3609-3622.

[12] WANG C, LI H, CHEN W C, *et al*. Propensity score-integrated power prior approach for incorporating real-world evidence in single-arm clinical studies [J]. *J Biopharm Stat*, 2019, **29**(5): 731-748.

[13] LIU M, BUNN V, HUPF B, *et al*. Propensity-score-based meta-analytic predictive prior for incorporating real-world and historical data [J]. *Stat Med*, 2021, **40**(22): 4794-4808.

[14] 习 婧. Use of external control information in clinical trials: a CID pilot study [R]. 苏州：中国DIA年会，2021.

[15] SCHMIDLI H, GSTEIGER S, ROYCHOUDHURY S, *et al*. Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information [J]. *Biometrics*, 2014, **70**(4): 1023-1032.

[16] NEUENSCHWANDER B, WEBER S, SCHMIDLI H, *et al*. Predictively consistent prior effective sample sizes [J]. *Biometrics*, 2020, **76**(2): 578-587.

[17] WEBER S, LI Y, SEAMAN J W Ⅲ, *et al*. Applying meta-analytic-predictive priors with the R Bayesian evidence synthesis tools [J]. *J Stat Softw*, 2019, .

[18] ZHOU Y H, LEE J J, WANG S G, *et al*. Incorporating historical information to improve phase I clinical trials [J]. *Pharm Stat*, 2021, **20**(6): 1017-1034.

[19] LI Y M, YUAN Y. PA-CRM: A continuous reassessment method for pediatric phase I oncology trials with concurrent adult trials [J]. *Biometrics*, 2020, **76**(4): 1364-1373.

[20] WADSWORTH I, HAMPSON L V, JAKI T, *et al*. A quantitative framework to inform extrapolation decisions in children [J]. *J R Stat Soc A Stat Soc*, 2020, **183**(2): 515-534.

[21] CHO M, QIU Z Y, YE J, *et al*. Considerations for pediatric trial designs and analyses [J]. *J Biopharm Stat*, 2018, **28**(3): 413-436.

[22] QUAN H, MAO X Z, CHEN J, *et al*. Multi-regional clinical trial design and consistency assessment of treatment effects [J]. *Stat Med*, 2014, **33**(13): 2191-2205.

[23] LAN K K G, SOO Y, SIU C, *et al*. The use of weighted Z-tests in medical research [J]. *J Biopharm Stat*, 2005, **15**(4): 625-639.