

Laura Benner
Dr. sc. hum.

Choice of the Interim Analysis Timing in Adaptive Enrichment Designs

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie u. Informatik
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Diese Arbeit beschäftigt sich mit adaptiven Enrichment-Designs, die insbesondere in der Entwicklung von zielgerichteten Therapien verwendet werden. Diese sind für die Situation konzipiert, in der ein höherer Therapieeffekt in einer bestimmten Subgruppe vermutet wird, gleichzeitig aber auch eine Wirksamkeit für die Gesamtpopulation nicht ausgeschlossen werden kann. Die Idee dieses zweistufigen Studiendesigns besteht darin, basierend auf den beobachteten Effekten in einer Interimanalyse zu entscheiden, ob die Rekrutierung in der zweiten Stufe aus der Subgruppe oder der Gesamtpopulation erfolgt und für welcher Population in der finalen Auswertung der Wirksamkeitsnachweis durchgeführt werden soll.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Interimzeitpunktes auf die Power einer Studie für einen normalverteilten Endpunkt untersucht. Dabei wurden verschiedene Effektgrößen und Prävalenzen der Subgruppe sowie zwei verschiedene Entscheidungsregeln betrachtet. Bei der ersten Entscheidungsregel wird die Differenz zwischen den Effektschätzern aus der Subgruppe und der Gesamtpopulation mit einem zuvor spezifizierten Schwellenwert verglichen und entsprechend die Subgruppe oder die gesamte Patientenpopulation ausgewählt. Die zweite Entscheidungsregel, die betrachtet wurde, vergleicht die Effektschätzer aus der Subgruppe und der Gesamtpopulation mit jeweils einem Schwellenwert. Bei dieser Entscheidungsregel können entweder nur die Subgruppe, nur die Gesamtpopulation, beide Populationen, oder auch keine Population ausgewählt werden. Letztere Option führt zu einem frühzeitigen Abbruch der Studie ohne Ablehnung einer Hypothese.

Im ersten Teil wurde der Einfluss des Interimzeitpunktes auf die Power der Studie für eine feste Gesamtfallzahl untersucht. Die analytische Berechnung der Power war nicht möglich, sodass die Power mit Hilfe von Simulationsstudien bestimmt wurde. Dabei zeigte sich, dass die Power der Studie je nach Szenario unterschiedlich stark durch den Interimzeitpunkt beeinflusst werden kann. Insbesondere führte die gewählte Entscheidungsregel zu verschiedenen Powercharakteristika in Abhängigkeit von der Zeit. Zum Beispiel, ist die Power bei Verwendung der zweiten Entscheidungsregel, die auf den absoluten Effektschätzern basiert, für frühe Interimanalysen eher gering, was durch die Option des frühzeitigen Abbruchs der Studie erklärt werden kann. Bei der ersten Entscheidungsregel, die auf der Differenz zwischen den Effektschätzern basiert, gab es dagegen einige Szenarien für die eine frühe Zwischenauswertung optimal bezüglich der Power war. Zudem wurde das Powermaximum durch die Effektgrößen und die Prävalenz der Subgruppe beeinflusst. Dies macht deutlich, dass es nicht einen einzigen Interimzeitpunkt gibt, der in jeder Situation optimal ist. Bei der Wahl des Zwischenauswertungszeitpunktes sollten stattdessen die angenommenen Effektgrößen und die Prävalenz sowie die gewählte Entscheidungsregel berücksichtigt werden.

Im zweiten Teil wurde ein adaptives Enrichment-Design mit Fallzahlrekalkulation betrachtet. Die Fallzahl wurde dabei mit Hilfe der conditional Power rekalkuliert, sowohl basierend auf dem Effekt aus der Planungsphase als auch basierend auf dem Mittelwert aus diesem Wert und dem

beobachteten Effekt in der Zwischenauswertung. Der Zeitpunkt der Interimanalyse wurde hier als Verhältnis der Fallzahl in der ersten Stufe und der Fallzahl, die man in einem entsprechenden Studiendesign für den Nachweis eines Effektes in der Gesamtpopulation ohne Interimanalyse benötigen würde, definiert. Verschiedene Interimzeitpunkte wurden anhand der Verteilung der Gesamtfallzahl verglichen, die mit Hilfe von Simulationen bestimmt wurden. Insbesondere wurde die erwartete Fallzahl und deren Standardabweichung als auch die Wahrscheinlichkeit eine Fallzahl zu erhalten, die größer ist als im entsprechenden Design ohne Interimanalyse, untersucht. Hier zeigten verschiedene Entscheidungsregeln, Effektgrößen und Prävalenzen einen weniger großen Einfluss, und eine Interimanalyse nach der Hälfte der Patienten, die man im entsprechenden Design ohne Zwischenauswertung benötigt hätte, weist in vielen Fällen eine geringe erwartete Fallzahl auf.

In beiden Teilen (feste Fallzahl und Fallzahlrekalkulation) wurde die Wahl des Interimzeitpunktes auch für ein konkretes klinisches Beispiel untersucht.

Zusammengefasst zeigt die Arbeit, dass die Wahl des Interimzeitpunktes in adaptiven Enrichment-Designs die Power der Studie oder die erwartete Fallzahl in vielen Fällen wesentlich beeinflusst. Der optimale Zeitpunkt hängt dabei von den Effektgrößen, der Prävalenz der Subgruppe und der gewählten Entscheidungsregel ab, und sollte daher in der Planungsphase in Abhängigkeit der vorliegenden Parameter mit Bedacht gewählt werden.