

Maximilian Werner Pilz

Dr. sc. hum

Optimal adaptive two-stage designs for clinical trials with continuous test statistics

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Adaptive Zweistufendesigns werden immer bedeutsamer in der medizinischen Forschung. Während zahlreiche Vorgehensweisen existieren, um den Fehler I. Art in adaptiven Designs einzuhalten, werden die Designparameter oft nach heuristischen Regeln gewählt, deren unzureichende Eigenschaften bekannt sind. Das ist insbesondere verwunderlich, da verschiedene Ansätze zur optimalen Bestimmung adaptiver Designs publiziert wurden.

Diese Dissertationsschrift schließt verschiedene Lücken in der Forschung zu optimalen adaptiven Designs mit dem Ziel, deren praktische Anwendung zu erweitern. Ein mathematischer Ansatz zur Bestimmung optimaler Designs für stetige Endpunkte wird vorgestellt. Mithilfe dieses Ansatzes können die optimalen Designparameter von einer theoretischen Perspektive aus analysiert werden. Darüber hinaus wird eine generelle Strategie zur Berechnung optimaler adaptiver Zweistufendesigns entwickelt. Mit diesem Ansatz kann ein Studiendesign so gewählt werden, dass es ein studienspezifisches Zielkriterium unter studienspezifischen Nebenbedingungen optimiert. Dank ihrer Optimalität sind diese Designs eine sehr sinnvolle Wahl in der Praxis, da sie die bestmöglichen Eigenschaften in Hinblick auf das gewählte Zielkriterium unter allen Designs, welche die spezifizierten Bedingungen erfüllen, zeigen. Um sensibler gegenüber falschen Planungsannahmen zu werden, werden Bayesianische Elemente in das Optimierungsverfahren eingebaut. Das komplette entwickelte Vorgehen wurde im R-Paket `adoptr` implementiert. Dessen Umfang und Benutzung werden illustriert. Die Veröffentlichung dieses Softwarepaketes könnte die praktische Anwendung optimaler Designs vereinfachen.

Die vorgestellte Vorgehensweise wird an verschiedene Fälle angepasst. Sie wird auf statistische Tests für verschiedene Endpunkte, namentlich stetige Endpunkte mit unbekanntem Varianzen, binäre Endpunkte und Ereigniszeitendpunkte, angewendet. Darüber hinaus wird die Effizienz optimaler gruppensequenzieller Designs und weiterer Approximationen adaptiver Designs untersucht. Diese Analyse erlaubt die Schlussfolgerung, dass eine lineare Approximation optimaler adaptiver Designs, welche einfacher in der Praxis zu implementieren ist, ausreichend gute Resultate zu liefern scheint. Schließlich wird die Frage behandelt, wie man optimal auf ungeplante Interimsanalysen in adaptiven Designs reagiert.

Die entwickelten Methoden werden auf eine Vielzahl klinischer Beispiele angewendet. Da die jeweiligen optimalen Designs enorm unterschiedliche Ausprägungen zeigen, kann festgehalten werden, dass die Wahl eines optimalen adaptiven Studiendesigns situationsspezifisch erfolgen sollte und einer gründlichen Planung bedarf. Die in dieser Arbeit präsentierte Methodik kann dabei helfen, die Verwendung optimaler adaptiver Zweistufendesigns in klinischer Forschung auszuweiten.