

## - Zusammenfassung -

Moritz Pohl  
Dr. sc. hum.

### **Systematic approach and investigation of the statistical tools in basket trial designs**

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

Die wissenschaftlichen Fortschritte in der medizinischen Forschung in den vergangenen beiden Dekaden haben den Fokus zu einem personalisierten Behandlungsansatz verschoben. Eine immanente Konsequenz daraus ist die Notwendigkeit klinischer Studien, die diese neuen Behandlungsansätze abdecken. Eine Gruppe von Studiendesigns, die dies berücksichtigen, sind unter dem generischen Term Master Protokolle zusammengefasst. Die Basketstudie hat sich als das bisher bedeutendste Master Protokoll Design herausgestellt und untersucht eine Behandlung in mehreren unterschiedlichen Erkrankungen. Die gemeinsame Untersuchung wird über eine geteilte Charakteristik, zum Beispiel eine genetische Anomalie, begründet, welche in allen Erkrankungen vorliegt und von der untersuchten Behandlung als Wirkungsmechanismus genutzt wird. Basketstudien waren und sind in Bezug auf die statistischen Werkzeuge und auf die Eigenschaften der Studiendesigns ein dynamisches Forschungsfeld. Dies hat zu einer unübersichtlichen Literaturlage und einer zunehmenden Komplexität in den statistischen Werkzeugen geführt, die für die Anwendung in einer Basketstudie vorgeschlagen wurden. Eine praktische Anwendung, wie auch ein erhöhtes Interesse an Basketstudien, ist jedoch beeinträchtigt, wenn die Komplexität konstant erhöht wird und zudem kein Zugangspunkt zu diesem Thema gegeben ist.

Daher war das Ziel dieser Dissertation, einen systematischen Zugang zu Basketstudien einzuführen und die statistischen Werkzeuge zu untersuchen, um diese zu vereinfachen, miteinander in Verbindung zu bringen und zu verbessern und all dies mit der Intention das Studiendesign aus einer statistischen Perspektive zugänglicher, verständlicher und einfacher anwendbar zu machen.

Der hier erarbeitete systematische Zugang zu Basketstudien besteht aus zwei Aspekten, erstens, der Kategorisierung der Studiendesigns und zweitens dem modularen Baukasten für Basketstudien. Die Kategorisierung basiert auf dem Studienzweck und auf den statistischen Techniken, die angewendet werden. Der modulare Baukasten unterteilt eine Basketstudie in vier Komponenten und stellt die gegebenen statistischen Werkzeuge für die einzelnen Komponenten in einer einheitlichen Notation dar. Zudem wurden methodische Verbindungen zwischen den Werkzeugen zum Teilen von Informationen zwischen den einzelnen Baskets erarbeitet und es zeigt sich, dass dafür unterschiedliche Techniken verwendet werden. Obwohl deren Komplexität stark variiert, sind diese Werkzeuge miteinander verbunden oder können sogar gleich sein, auch wenn sie auf verschiedene Weisen und in verschiedenen Publikationen vorgeschlagen wurden. Der modulare Baukasten dient zusätzlich als ein Katalog zum Nachschlagen vorhandener statistischer Werkzeuge, insbesondere in der Planungsphase einer Basketstudie.

Die Entscheidungsregeln in Basketstudien wurden mit dem Fokus auf den Unterschied in den statistischen Methoden untersucht, speziell bezüglich des frequentistischen, einseitigen

Binomialtests und der Bayesianischen Entscheidung basierend auf der Posterior-Verteilung eines Beta-Binomial Modells. Es wurde gezeigt, dass die Entscheidungsregeln so eingestellt werden können, dass dieselben Entscheidungen getroffen werden. Der Unterschied zwischen dem frequentistischen  $p$ -Wert und der Bayesianischen Posterior-Wahrscheinlichkeit gegeben einem gleichverteilten Prior wurde analytisch quantifiziert und es wurde gezeigt, wie die beiden Entscheidungsmaße voneinander abweichen. Mit der erarbeiteten Differenz können der  $p$ -Wert und die Posterior Wahrscheinlichkeit als Funktionen voneinander dargestellt werden und daher zueinander austauschbar verwendet werden. Die praktische Anwendbarkeit dieser Verbindung wurde mit der Transformation der Entscheidungswerkzeuge in einem frequentistischen Studiendesign in Bayesianische gezeigt. Zudem wurden die Verbindungen zwischen den weiteren Entscheidungsregeln aus dem Baukasten untersucht.

Der modulare Baukasten hat gezeigt, dass das hierarchische Modell mit normal-verteilter, logit-transformierter Responserate die Basis für die Mehrheit der Werkzeuge zum Teilen von Informationen ist. In dieser Dissertation wurde eine detaillierte Untersuchung eines hierarchischen Modells direkt auf einer beta-verteilten, nicht-transformierten Responserate durchgeführt, mit Bezug auf dessen Mach- und Umsetzbarkeit als ein Basiswerkzeug zum Teilen von Informationen in Basketstudien. Es wurde gezeigt, dass das nicht-transformierte Modell die Informationen etwas stärker teilt, dass die unterschiedlichen Verteilungsannahmen für die Responserate bestehen bleiben und dass es im Allgemeinen ein anwendbares Werkzeug zum Teilen der Informationen ist, welches Vorteile in der Interpretation der Hyperparameter hat. Daher sollte seine Anwendung in Basketstudien als Teil zukünftiger Forschung weitergehend untersucht werden.

Zusammenfassend bietet diese Dissertation eine eingehende Untersuchung von Basketstudien, welche mit der Erarbeitung des systematischen Zugangs beginnt und mit der Untersuchung der einzelnen Komponenten und den zugehörigen statistischen Werkzeugen fortgeführt wurde.