

Samuel Kilian
Dr. sc. hum.

Estimation, testing and sample size calculation within the responder stratified exponential survival model

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie
Doktorvater: Prof. Dr. Meinhard Kieser

Der primäre Endpunkt in der Onkologie ist in der Regel das Überleben, wobei Unterschiede zwischen den Therapien möglicherweise erst nach vielen Jahren erkennbar sind. Um eine vielversprechende Therapie nicht vorzuenthalten, ist eine vorläufige Zulassung aufgrund eines Surrogatendpunkts möglich. Die Zulassung kann später durch die Untersuchung des Überlebens bestätigt werden. Bei der Planung und Analyse von Studien in diesem Zusammenhang muss die Korrelation zwischen Surrogatendpunkt und Überleben berücksichtigt werden. Für den binären Surrogatendpunkt Response lässt sich diese Korrelation mit Hilfe des in der Literatur vorgeschlagenen Responder Stratified Exponential Survival (RSES) Modells beschreiben. Das RSES-Modell hat drei Parameter: die Response-Wahrscheinlichkeit p , das logarithmische Hazard der Responder θ_1 und das logarithmische Hazard der Non-Responder θ_0 . Ziel dieser Dissertation ist es, das RSES-Modell zu untersuchen und Methoden zur Parameterschätzung, zum Hypothesentest und zur Berechnung der Fallzahl im Rahmen des RSES-Modells zu entwickeln und zu untersuchen.

Es werden Schätzer für die Parameter p, θ_1, θ_0 mit der Maximum-Likelihood-Methode abgeleitet. Approximative Konfidenzintervalle für die Modellparameter werden konstruiert und zeigen eine sehr zufriedenstellende Überdeckungswahrscheinlichkeit. Es wird ein Hypothesentest für die Differenz der Modellparameter zwischen zwei Behandlungsgruppen, der so genannte approximative RSES-Test, konstruiert. Beim Vergleich mit dem Logrank-Test und dem stratifizierten Logrank-Test hinsichtlich der Power variieren die Ergebnisse je nach Szenario. Wenn der Überlebensvorteil in einer Gruppe hauptsächlich auf einen Response-Vorteil zurückzuführen ist, hat der approximative RSES-Test deutlich höhere Power als die anderen beiden Tests. Approximative Konfidenzintervalle für die Parameterdifferenzen werden konstruiert und zeigen eine sehr zufriedenstellende Überdeckungswahrscheinlichkeit. Soweit möglich, werden exakte Formeln für die Berechnung der Überdeckungswahrscheinlichkeiten und der Ablehnungswahrscheinlichkeiten angegeben. Eine approximative und eine exakte Fallzahlberechnungsmethode für den approximativen RSES-Test werden entwickelt. Die Methode wird auf ein klinisches Beispiel angewandt, und die Power des approximativen RSES-Tests, des Logrank-Tests und des stratifizierten Logrank-Tests wird innerhalb dieses Beispiels verglichen. Der approximative RSES-Test zeigt wesentlich höhere Power.

Es wird diskutiert, dass die Annahmen des RSES-Modells relativ streng sind. Außerdem müssen die Ergebnisse des approximativen RSES-Tests mit Vorsicht interpretiert werden, da eine Ablehnung der Nullhypothese nicht unbedingt einen gleichmäßigen Überlebensvorteil anzeigt. In der Praxis werden möglicherweise flexiblere Methoden

zur Schätzung und zum Vergleich von Überleben unter Berücksichtigung der Response gewünscht. Ein Gruppenvergleich könnte auf einem Effektmaß basieren, das einen Überlebensvorteil anzeigt, wie z. B. die Restricted Mean Survival Time (RMST). Die Kombination einer nicht-parametrischen Schätzmethode, die die Response berücksichtigt, mit einem aussagekräftigen Effektmaß wie der RMST könnte eine flexible Methode zur Analyse von Studien im beschriebenen Kontext darstellen. Wenn eine solche Studie mit konkreten Annahmen geplant wird, kann das RSES-Modell angewendet werden. Es wird weiterhin diskutiert, dass der in dieser Arbeit vorgestellte Ansatz auf andere parametrische Überlebensmodelle anwendbar ist. Weitere Forschung ist erforderlich, um Schätzer und Tests mit flexibleren Verteilungsannahmen zu entwickeln sowie um die Methoden auf die Situation einer frühen Zwischenauswertung auf Basis der Response auszuweiten.

Abschließend wird festgestellt, dass diese Dissertation eine umfassende Untersuchung des RSES-Modells enthält. Sie liefert Punktschätzer und Konfidenzintervalle für das RSES-Modell, die für die Anwendung des RSES-Modells in der Praxis notwendig sind. Darüber hinaus können die in dieser Dissertation verwendeten allgemeinen Ansätze zur Herleitung von Schätzern, Konfidenzintervallen, Hypothesentests, Fallzahlberechnungsmethoden und exakten Berechnungen auf weitere Modelle angewendet werden, die die Beziehung zwischen einem Surrogatendpunkt und einem Überlebensendpunkt beschreiben.