

Zusammenfassung

Jan Niklas Meis

Dr. sc. hum.

Point Estimates, Confidence Intervals, and P-Values for Optimal Adaptive Designs and the Optimization of Gold-Standard Non-Inferiority Designs

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie

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

Optimale zweistufige Designs sind ein vielversprechender Ansatz für die Planung klinischer Studien, der eine gute Balance zwischen Effizienz und Durchführbarkeit verspricht. Anstatt die Designparameter direkt zu bestimmen, wird eine Zielfunktion gewählt, die die Performance eines Designs misst. Die Designparameter werden dann mit Hilfe eines numerischen Optimierungsalgorithmus berechnet, der in der Lage ist, eine Reihe von Randbedingungen in den Optimierungsprozess einzubeziehen. Diese Vorgehensweise ist attraktiv, da sie lediglich der Spezifikation der zu bevorzugenden Eigenschaften eines Designs bedarf. Zwei besondere Arten von zweistufigen Designs stehen im Mittelpunkt dieser Dissertation: optimale adaptive Designs und optimale gruppensequentielle Goldstandard-Designs. Das erste Design sieht eine Neuberechnung der Fallzahl der zweiten Stufe bei der Zwischenanalyse vor, während das zweite ein dreiarmliges Design für Nichtunterlegenheitsstudien ist.

In dieser Dissertation sollen zwei Lücken in der Theorie dieser Designs geschlossen werden. Zum einen gab es bisher keine Beschreibung von Methoden zur Berechnung von Punktschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten für optimale adaptive Designs in der Literatur. Zum anderen fehlten Methoden zur Optimierung von gruppensequentiellen Goldstandard-Designs mit Stoppgrenzen aufgrund von Aussichtslosigkeit zur Erreichung des Studienziels.

Eine Reihe von Methoden aus der Literatur zur Berechnung von Punktschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten wurden angepasst, damit sie mit optimalen adaptiven Designs verwendet werden können. Diese Methoden wurden im R-Paket *adestr* implementiert. Die Punktschätzer wurden anhand von Bias, Varianz, mittlerem quadratischen Fehler und ihrer Überschätzungswahrscheinlichkeit verglichen. Für Konfidenzintervalle wurden die Überdeckungswahrscheinlichkeit, die Breite und die Übereinstimmung mit der Testentscheidung untersucht. P-Werte wurden ebenso anhand ihrer Übereinstimmung mit der Testentscheidung verglichen.

Für das zweite Thema wurde eine in der Literatur vorgeschlagene Methode zur Optimierung von Goldstandard-Designs um Aussichtslosigkeits-Stoppgrenzen erweitert. Weiterhin wurde eine Schwachstelle in dem bestehenden Optimierungsverfahren behoben, die dazu führte, dass Designparameter in zwei getrennten Schritten optimiert wurden, anstatt gemeinsam, was zu ineffizienteren Ergebnissen führte. Das entwickelte Verfahren wurde in dem R-Paket *OptimalGoldstandardDesigns* implementiert. Die Performance der mit diesem Paket optimierten Designs wurde mit Designs aus der Literatur verglichen, unter anderem anhand der erwarteten Fallzahl unter der Null- und Alternativhypothese, der erwarteten Fallzahl der Placebogruppe und der maximalen Stichprobengröße.

Im Allgemeinen gibt es keine Methode, die allen anderen Methoden hinsichtlich aller Metriken gleichermaßen überlegen ist. In der Praxis müssen verschiedene Aspekte gegeneinander abgewogen werden, um eine fundierte Entscheidung über die Wahl des zu verwendenden Punkt-schätzers, Konfidenzintervalls und p-Werts zu treffen. Eine pragmatische Begründung für die Verwendung von Methoden, die abgeleitet sind von der durch eine Kombinationsfunktion induzierten Ordnung, wurde erbracht.

Für optimale Goldstandard-Designs konnte gezeigt werden, dass durch die Wahl einer geeigneten Zielfunktion ein Design konstruiert werden kann, welches das Vergleichsdesign in allen untersuchten Leistungsmerkmalen übertrifft.

Zusammenfassend wurden Methoden zur Berechnung von Punktschätzungen, Konfidenzintervallen und p-Werten in optimalen adaptiven Designs entwickelt und Optimierungsverfahren für gruppensequentielle Goldstandard-Designs um Aussichtslosigkeits-Stoppgrenzen erweitert. Diese Methoden wurden in zwei frei verfügbaren R-Paketen implementiert, um die Anwendung optimaler zweistufiger Designs in der Praxis zu erleichtern.