



## Ringseminar

# „Statistische Methoden der Epidemiologie, Medizinischen Biometrie und Versorgungsforschung“

## Einladung

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

hiermit möchten wir Sie ganz herzlich einladen zu unserem Ringseminar, das sich der Vorstellung und Diskussion statistischer Methoden und Prinzipien in verschiedenen Bereichen der medizinischen Forschung widmet.

Am **22. Januar 2018** wird **Prof. Dr. Andreas Faldum** (Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Münster; Präsident der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft ) sprechen über

### Einführung in adaptiv-sequentielle Verfahren

Das Ringseminar findet statt von **16.00 – 17.00 Uhr in N25/2103**. Alle Interessierten sind herzlich willkommen, eine Anmeldung ist nicht erforderlich.

#### Abstract:

Gruppensequentielle und adaptive Designs erlauben es während einer klinischen Studie Zwischenanalysen durchzuführen, ohne die Integrität der Studie zu gefährden. Aus den Ergebnissen dieser Zwischenanalysen können dann Entscheidungen für den weiteren Studienverlauf hergeleitet werden. Zwischenanalysen bei klinischen Studien mit längerer Dauer sind mittlerweile Bestandteil nahezu jedes gut geplanten Studienprotokolls. Ethische Gründe erzwingen das frühzeitige Ende einer Studie, sobald eine evidente Überlegenheit einer Therapieoption gezeigt wird. Aber auch dann, wenn frühzeitig klar wird, dass im Rahmen einer Studie mit großer Wahrscheinlichkeit kein Effekt mehr nachgewiesen werden kann, ist ein Abbruch aus ökonomischen Gründen sinnvoll, um Ressourcen einzusparen. Neben ethischen Motiven sind auch rein praktische Überlegungen für die Einführung von Zwischenanalysen ausschlaggebend. So können Pilotstudien direkt in die jeweilige Hauptstudie miteingebunden werden. Folglich gehen die Patienten dieser Pilotstudien nicht nur in die Planung, sondern auch in die Analyse der Studienfragestellungen ein. Dies führt insgesamt zur Verringerung der Patientenzahl und damit zu schnelleren Ergebnissen. Oft sind Adaptionen des zugrunde liegenden Protokolls aufgrund von Änderungen im Umfeld der Studie notwendig, die nicht zwangsläufig unter Einbeziehung eines Biometrikers erfolgen. Dabei ist gerade bei Protokollabweichungen die Mitarbeit eines Biometrikers erforderlich, um durch geeignete statistische Verfahren eine Inflation des Signifikanzniveaus zu verhindern und die Integrität der Studie zu wahren. Allein eine mehrmalige Zwischenanalyse in einem Parallelgruppenvergleich mit bekannter Varianz und zweiseitiger Fragestellung ohne Adaption des Signifikanzniveaus in der Zwischenanalyse lässt die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art schnell steigen. Statt des vorgegebenen 5% Niveaus wächst die Gesamtwahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art auf 8,3% bei einer und erreicht 19,3% bei zehn Zwischenanalysen. Ziel eines statistischen Studiendesigns sollte es daher sein, die Einhaltung eines vorgegebenen Signifikanzniveaus zu garantieren und gleichzeitig flexible Reaktionen auf die unterschiedlichsten Studienverläufe zu ermöglichen. Fasst man die wichtigsten Forderungen an ein flexibles Design zusammen, so ergeben sich folgende Punkte: Eine Studie sollte beendet werden, falls das Studienziel erreicht wurde oder eine Weiterführung zwecklos ist. Die Fallzahl sollte an beobachtete Unterschiede zwischen den Studienarmen angepasst werden können. Selbst ein Wechsel der Hypothesen ist denkbar, z.B. die Wahl anderer Behandlungsdosen oder Endpunkte. Möglichkeiten zur Anpassung des Testdesigns wie auch der Studienziele an neu gewonnene Erkenntnisse sind möglich. Flexible Zeitpunkte der Analysen sowie ein offenes Studienende sind ein weiterer Vorteil adaptiver Designs. Der Vortrag soll kurz in die wichtigsten adaptiv-sequentiellen Verfahren und deren Eigenschaften einführen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher und PD Dr. Benjamin Mayer  
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

Prof. Dr. Jan Beyersmann  
Institut für Statistik