

Phase-II-Studien in der Onkologie – Ist Simons optimales Design das Optimum?

Meinhard Kieser

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg

Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zu den Charakteristiken von Phase-II-Studien in der Onkologie, deren Ergebnisse in den Jahren 2005, 2010 und 2014 publiziert wurden, zeigte, dass der überwiegende Anteil dieser Studien einarmig durchgeführt wurde, und dass das von Simon vorgeschlagene optimale Design (Simon, 1989) das weitaus am häufigsten angewendete Zwei-Stufen-Design war (Ivanova et al., 2016). Im Vortrag wird zunächst die Rolle von einarmigen Designs in der onkologischen Forschung und speziell Simon's optimalem Design beleuchtet, und es werden verschiedene Optimalitätskriterien zur Konstruktion derartiger Designs vorgestellt. Bei diesen „klassischen“ Designs sind die Fallzahlen für die beiden Studienteile vor und nach der Zwischenauswertung ebenso wie die Entscheidungsregeln für den Hypothesentest fix. Es wird gezeigt, wie diese Designs verbessert werden können, indem die Fallzahl für die zweite Stufe entsprechend einer prä-spezifizierten Regel abhängig vom Ergebnis der ersten Stufe gewählt wird (Kunzmann und Kieser, 2016). Die Flexibilität wurde durch die Entwicklung spezifischer adaptiver Designs, die auf den vorliegenden Studientyp zugeschnitten sind, weiter erhöht (Englert und Kieser, 2012). Hier ist die Anwendung beliebiger Fallzahl-Rekalkulationsstrategien für den zweiten Studienteil unter Einhaltung der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art möglich. Ein solches Vorgehen erscheint insbesondere dann sinnvoll, wenn sich im Studienverlauf herausstellt, dass die Planungsannahmen nicht korrekt waren und das gewählte Design auf der Basis akkumulierter Daten „optimiert“ werden soll. Angesichts dieser Vielfalt an Optionen stellt sich die Frage, welche Designvariante letztlich „optimal“ ist. Am Beispiel einarmiger Studien mit binärem Endpunkt wird ein allgemeiner Rahmen zur Konstruktion von Studiendesigns vorgeschlagen, der die Aspekte „Planung unter Unsicherheit“, „Adaptivität“ und „Optimalität“ simultan berücksichtigt. Der Ansatz wird anhand von Beispielen illustriert.

Referenzen

Englert, S., Kieser, M. (2012). Improving the flexibility and efficiency of phase II designs for oncology trials. *Biometrics* **68**:886–892.

Ivanova, A., Paul, B., Marchenko, O., Song, G., Patel, N., Moschos, SJ. (2016). Nine-year change in statistical design, profile, and success rates of phase II oncology trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **26**:141–149.

Kunzmann, K. Kieser, M. (2016). Optimal adaptive two-stage designs for single-arm trials with binary endpoint. *arXiv.org*:1605.00249.

Simon, R. (1989). Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* **10**:1–10.