

## Intervall- und Punktschätzung im Anschluss an das Self-Designing Klinischer Studien mit binärer Zielgröße

Stansen W, Hartung J

Fachbereich Statistik, Universität Dortmund, Deutschland  
stansen@statistik.uni-dortmund.de

Da zu Beginn einer Klinischen Studie häufig keine ausreichende Information über den interessierenden Parameter vorliegt, kann eine Fehlspezifikation des Behandlungsunterschieds zu einem zu kleinen oder zu großen Stichprobenumfang führen. Wird dieser beispielsweise als zu groß angenommen, so ist die geplante Fallzahl zu gering, um einen kleineren, aber klinisch durchaus relevanten Unterschied mit einer gewünschten Güte noch zu erkennen. Das Self-Designing klinischer Prüfungen stellt eine geeignete Methode dar, das Studiendesign in Zwischenauswertungen basierend auf den vorliegenden Beobachtungen anzupassen. Bei diesem von Fisher [1] eingeführten Verfahren ist die Studie in eine zu Beginn offene Anzahl Sequenzen unterteilt. Das Studienende wird durch die adaptive Vergabe von Gewichten auf den einzelnen Stufen gesteuert. In Shen und Fisher [2] wird ein konkreter Vorschlag für die Berechnung der Gewichte der einzelnen Sequenzen in Studien mit normalverteilten Zielkriterien vorgestellt. Durch die Kombination von p-Werten mittels gewichteter inverser Normalmethode wird dieses Vorgehen in Hartung [3, 4] für beliebige Auskommen erweitert. In jeder Stufe werden hier sowohl die Gewichtung als auch die Fallzahl basierend auf den bis zu dieser Sequenz vorliegenden Informationen bestimmt. Die Überprüfung des Testproblems erfolgt nur in der letzten Stufe, welche erreicht ist, wenn die Varianz der finalen Teststatistik als Summe der zugewiesenen quadrierten Gewichte vollständig aufgeteilt ist.

Liegt eine Klinische Studie mit binären Daten vor, können für die Darstellung des Wirkungsunterschieds verschiedene Effektmaße verwendet werden. Für die Abschätzung der Größe der Risiko-Differenz, des Relativen Risikos und des Odds Ratios werden im Anschluss an das Self-Designing von Hartung ein Konfidenzintervall sowie ein mediantreuer Schätzers für den unbekannt Parameter vorgeschlagen. Dabei werden u.a., auch bzgl. der adaptiven Fallzahl-Anpassung, die Ergebnisse von Cheng und Shen [5] erweitert, die wie Shen und Fisher eine Folge in Betracht zu ziehender Fallzahlen fest vorgeben und lediglich die Stufengewichte adaptiv wählen.

### Literatur

- [1] Fisher L. Self-designing clinical trials. *Statist Med* 1998, 17, 1551-62.
- [2] Shen Y, Fisher L. Statistical inference for self-designing clinical trials with a one-sided hypothesis. *Biometrics* 1999, 55, 190-7.
- [3] Hartung J. A self-designing rule for clinical trials with arbitrary response variables. *Contr Clin Trials* 2001, 22, 111-6.
- [4] Hartung J. Flexible designs by adaptive plans of generalized Pocock- and O'Brien-Fleming-type and by self-designing clinical trials. *Biom J* 2006, 48, in press.
- [5] Cheng Y, Shen Y. Estimation of a parameter and its exact confidence interval following sequential sample size reestimation trials. *Biometrics* 2004, 60, 910-918.