

Zusammenfassung

Für die Zulassung neuer Medikamente ist es unerlässlich deren Wirksamkeit im Vergleich zu aktuell verwendeten Behandlungsmethoden zu testen, denn sowohl für die Pharmaunternehmen als auch für die Erkrankten sind neue Medikamente nur dann sinnvoll, wenn eine Wirkungssteigerung vorliegt.

Ein häufig verwendeter Endpunkt für onkologische Studien ist das *Progressionsfreie Überleben*. Dabei können bei Patienten eine Progression oder der Tod als Ereignisse beobachtet werden. Progressionen lassen sich allerdings nur an Visiterterminen festgestellt und dadurch unterschieden sich die wahre und die beobachtete Ereigniszeit.

Der Standard für den Vergleich eines neuen mit einem etablierten Medikament ist eine randomisierte klinische Studie. Häufig werden allerdings aus ethischen oder ökonomischen Gründen unkontrollierte Studien durchgeführt. Eine unkontrollierte Studie kann sich bezüglich des Studienaufbaus von Studien unterscheiden, die in der Vergangenheit mit dem etablierten Medikament durchgeführt wurden. In beiden Fällen entsteht eine Verzerrung (Bias), allerdings wurden kontrollierte Studien nach dem gleichen Visitenplan aufgebaut und unterliegen daher derselben systematischen Verzerrung. Dies gilt für unkontrollierte Studien nicht, denn diese sind nicht zwingend nach dem selben Visitenplan aufgebaut. Daher werden in der vorliegenden Arbeit statistische Methoden entwickelt, mit denen auch in unkontrollierten Studien ein Vergleich der Ergebnisse ermöglicht wird.

Zu Beginn dieser Arbeit wird der grundsätzliche Aufbau klinischer Studien beschrieben. Anschließend werden die benötigten Grundbegriffe und Funktionen der Ereigniszeitanalyse hergeleitet und erläutert.

Alle Methoden werden an Simulationsstudien evaluiert. Deren Aufbau wird in Kapitel 4 erläutert. Des Weiteren wird in diesem Kapitel genauer darauf eingegangen, warum die Ereigniszeiten unter Verwendung des *Progressionsfreien Überlebens* fehlerhaft beobachtet werden. Die Ereigniszeiten benötigt man für die Schätzung mit Hilfe der *Maximum-Likelihood*-Methode und aufgrund der Fehlbeobachtung resultiert der Bias.

In den Kapiteln 5 und 6 werden zwei Methoden vorgestellt, welche den Bias korrigieren sollen, wobei der in Kapitel 5 erklärte Ansatz in zwei verschiedenen Varianten angewandt wurde.

Bei diesen handelt es sich um Modifizierungen der bekannten *Maximum a posteriori*-Methode und damit um einen klassischen bayesianischen Ansatz. Das herkömmliche Verfahren konnte aufgrund der fehlerhaft beobachteten Ereigniszeiten nicht verwendet werden, da diese Methode der gleichen Verzerrung wie die *Maximum-Likelihood*-Methode unterliegen würde.

Simulationsstudien zeigen, dass beide Varianten des Verfahrens zwar zu einer Reduktion, aber noch nicht zu einer vollständigen Korrektur des Bias führen.

Daher wird in Kapitel 6 mit der *Approximate Bayesian Computation*-Methode eine sogenannte *likelihood freie*-Methodik verwendet. Dabei handelt es sich ebenfalls um eine bayesianische Methode, diese umgeht allerdings eine analytische Auswertung der Likelihoodfunktion und schätzt den Parameter mit Hilfe von Simulationen.

Mit Hilfe dieser Methode konnte der Bias weitgehend korrigiert werden, sodass ein sinnvoller Vergleich von unkontrollierten Studien ermöglicht wird.

Schlagwörter: Biaskorrektur, bayesianische Statistik, approximate bayesian computation, klinische Studien, Ereigniszeitanalyse

Abstract

In clinical trials the comparison of the results of different studies is indispensable. It is used to find out which medicine has a higher impact on helping the illness.

Progression-free Survival is often used as an endpoint of oncological trials. In this case, the events of progression and death can be observed in patients. Progressions can only be identified on visit appointments and thus the true and the observed event time differ. The standard for comparing a new with an established drug is a randomized clinical trial. Often, however, uncontrolled studies are conducted for ethical or economic reasons. An uncontrolled study may differ in study design from studies that have been conducted with the established drug in the past. In both cases this results in a bias but controlled studies were planned with the same assessment schedule and therefore the bias is identical in both studies. Uncontrolled trials are usually not planned with the same assessment schedule. Therefore, the thesis develops statistical methods that allow a comparison of uncontrolled studies.

At the beginning the general construction of a clinical trial will be explained. Afterwards the required basic concepts and functions of survival analysis are derived and explained. All methods will be evaluated with simulated studies. The construction of these will be shown in chapter 4. Furthermore it is explained why using the *Progression-free Survival* as endpoint leads to misobserved event times. These event times are needed for the *Maximum-Likelihood*-estimation and due the misobservation this results in a bias.

In chapter 5 and 6 methods are presented, which shall correct the bias. The first one is a classical bayesian approach and is used in two different implementations. Both are modifications of the well known *Maximum a posteriori*-method. This basic approach could not been used, because it would lead to the same bias as the *Maximum-Likelihood*-method.

The evaluation with simulated studies shows, both implementations of this method lead to a reduction but not to a fully correction of the bias.

Therefore, in chapter 6 the *Approximate Bayesian Computation*-method is introduced. This is a so called *likelihood free*-method, which means this approach does not need an analytical evaluation of the likelihood. The estimation is based on simulations. This approach results in a nearly perfect correction of the bias and so a comparison of uncontrolled studies is possible.

Keywords: bias correction, bayesian statistic, approximate bayesian computation, clinical trials, survival analysis