

## R-Paket und Software-Tool für Planung, Monitoring und Auswertung onkologischer Phase-II-Studien

## Impressum

TMF – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße

10117 Berlin

Tel.: +49 (30) 22 00 24 70

Fax: +49 (30) 22 00 24 799

info@tmf-ev.de

**[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)**

Stand: Mai 2014

## R-Paket für onkologische Phase-II-Studien

### Ein benutzerfreundliches statistisches Software-Tool

Klinische Studien der Phase II spielen eine Schlüsselrolle bei der Evaluation neuer Therapieoptionen. Insbesondere im Bereich der Onkologie werden diese Studien häufig einarmig, mit binärem Endpunkt (z.B. Tumor-Response) und mit geplanter Zwischenauswertung durchgeführt. Derartige Designs werden mutmaßlich, insbesondere im regulatorischen Kontext, zukünftig eine noch größere Rolle spielen.

Eine in der Praxis häufig angewendete Methode ist das von Richard Simon 1989 vorgeschlagene Zwei-Stufen-Design, zu welchem es in den letzten Jahren zahlreiche methodische Weiterentwicklungen gab. Beispielsweise wurden Methoden entwickelt, die einen vorzeitigen Studienabbruch erlauben, sobald ein erfolgreiches Studienergebnis nicht mehr oder nur noch mit geringer Wahrscheinlichkeit möglich ist (sogenanntes non-stochastic bzw. stochastic curtailment). Weiterhin wurden adaptive Zwei-Stufen-Designs vorgeschlagen, die eine Veränderung der Fallzahl des zweiten Studienteils auf der Basis der Ergebnisse der Zwischenauswertung gestatten.

Diese Designs wurden im vorliegenden Software-Tool in ein R-Paket mit benutzerfreundlicher Oberfläche implementiert, das somit eine optimale Design-Auswahl für die entsprechende Studiensituation ermöglicht und die Planung, Durchführung und Auswertung von einarmigen Studien mit binärem Endpunkt praktisch und umfassend unterstützt.

## Unterstützung für verschiedene Studienphasen

### Von der Planung über das Monitoring bis zur Auswertung

Die Software ermöglicht es Biometrikern, ein für die jeweilige Studiensituation optimales Design zu bestimmen, den Studienverlauf zu überwachen und die Studie mit validen und effizienten Analysemethoden auszuwerten. Dabei werden die folgenden Studienphasen unterstützt:

#### Planung von onkologischen Phase-II-Studien

- Design-Auswahl: Es wird die Berechnung von »Simon's two-stage designs« [1] sowie von »Subset designs« nach Lin und Chen [2] unterstützt. Hierbei handelt es sich um einarmige Designs mit geplanter Zwischenauswertung und einem (Simon) bzw. zwei (Lin und Chen) binärem/n Endpunkt/en.
- Optimalitätskriterien: Zu jedem berechneten Design wird angegeben, ob und welches Optimalitätskriterium dieses erfüllt (»minimax«, »optimal«, »admissible« [1], [3]).
- Adaptive Designs: Neben der Bestimmung von Simon's two-stage designs wird eine flexible Erweiterung dieser Designs unterstützt. Diese sogenannten adaptiven Designs erlauben es, nach der Zwischenauswertung eine (Daten-gesteuerte) Rekalkulation der geplanten Fallzahl vorzunehmen, und schöpfen zugleich das zur Verfügung stehende Signifikanzniveau besser aus.
- (Non-)Stochastic curtailment: Mit dieser Methode kann eine Studie vorzeitig abgebrochen werden, wenn das Erreichen des Studienziels (Ablehnung der Nullhypothese) beim aktuellen Zwischenergebnis unmöglich oder sehr unwahrscheinlich ist.

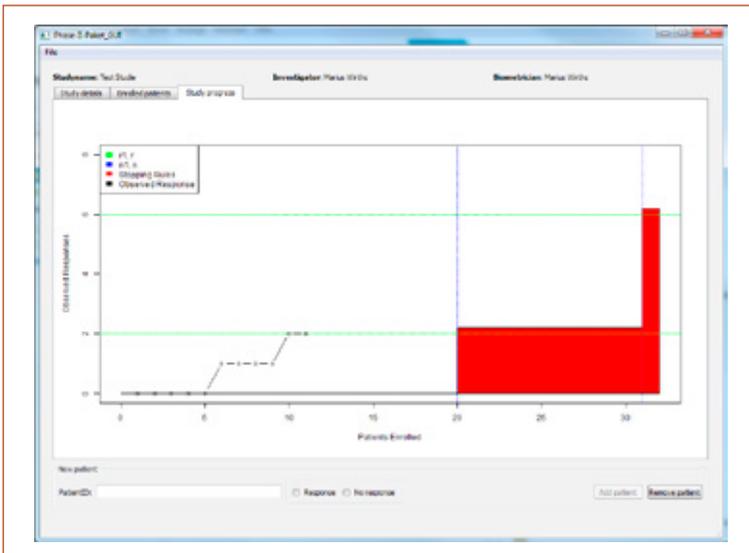
#### Monitoring im Studienverlauf

- Allgemeine Studiendetails, wie die Kennzahlen des gewählten Designs, Abbruchregeln des Studiendesigns, Zeitpunkte der Zwischenauswertungen und der Endauswertung etc. werden in einer Übersicht dargestellt.
- Details zur Rekrutierung der Patienten inkl. Follow up werden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums tabellarisch wiedergegeben.

- Eine weitere Registerkarte («Study progress») liefert eine grafische Übersicht über den momentanen Studienstand sowie wichtige Kennzahlen.

### Auswertung von onkologischen Phase-II-Studien

- Zwischenauswertung: Je nach Studienstand und gewähltem Design kann entweder ein Zwischenbericht erstellt werden, oder es können die implementierten Methoden zu einer Rekalkulation der Fallzahl für den zweiten Studienteil nach der Zwischenauswertung genutzt werden. So kann bei z. B. einer sehr geringen »Conditional power« durch eine Erhöhung der Fallzahl die Wahrscheinlichkeit vergrößert werden, die Studie erfolgreich abzuschließen.
- Endauswertung: Im Rahmen der Endauswertung der Studie werden alle relevanten statistischen Kennzahlen berechnet, wie z. B. exakte p-Werte, unverzerrte Schätzung der Event-Rate und zugehöriges Konfidenzintervall.



Die Registerkarte »Study progress« gibt eine grafische Übersicht über den momentanen Studienstand wieder.

### **Eine ausführliches Handbuch führt User an die Bedienung des Programms heran**

Es wird ein begleitendes Handbuch zur Verfügung gestellt, das die Verwendung der in dem Software-Tool umgesetzten Verfahren erläutert und Instruktionen zum Einsatz des Tools gibt. Insbesondere wird der Umgang mit dem Grafical User Interface (GUI) beschrieben.

Es wird ein Überblick über die zugrunde liegenden statistischen Verfahren gegeben. Für den mathematischen Hintergrund und die verwendeten Methoden wird an den entsprechenden Stellen auf die Originalliteratur verwiesen.

Zur Installation muss der Anwender nur eine setup.exe-Datei ausführen (Installer), um die GUI nutzen zu können.

### **Referenzen**

- [1] Simon R (1989): Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 10(1):1–10.
- [2] Lin SP and Chen TT (2000): Optimal two-stage designs for phase II clinical trials with differentiation of complete and partial responses. *Communications in Statistics – Theory and Methods*, 29(5/6):923–940.
- [3] Jung SH, Lee T, Kim KM, and George SL (2004): Admissible two-stage designs for phase II cancer clinical trials. *Statistics in Medicine*, 23(4):561–569.

## Download und Kontakt

Die Software steht auf der TMF-Website zum Download zur Verfügung:  
<http://www.tmf-ev.de/Produkte/P100301>

Das Programm wird auch bei den Verantwortlichen der R-Software eingereicht und dann auch über das Comprehensive R Archive Network (CRAN) als Teil der R-Software bereitgestellt.

### Projektleitung

Prof. Dr. Meinhard Kieser  
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik  
Ruprecht-Karls Universität Heidelberg  
E-Mail: [kieser@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:kieser@imbi.uni-heidelberg.de)

### Kontakt

Dipl. Inform. Med. Marius Wirths  
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik  
Ruprecht-Karls Universität Heidelberg  
E-Mail: [wirths@imbi.uni-heidelberg.de](mailto:wirths@imbi.uni-heidelberg.de)

### Ansprechpartner bei der TMF

Dr. Johannes Drepper  
Telefon: +49 (0) 30 22 00 24 740  
E-Mail: [johannes.drepper@tmf-ev.de](mailto:johannes.drepper@tmf-ev.de)  
**[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)**

## **R-Paket und Software-Tool für Planung, Monitoring und Auswertung onkologischer Phase-II-Studien**

Klinische Studien der Phase II spielen eine Schlüsselrolle bei der Evaluation neuer Therapieoptionen in der Onkologie und werden in großer Zahl durchgeführt. Es gibt zahlreiche biometrische Methoden, mit denen die Planung, Durchführung und Auswertung derartiger Studien optimiert werden kann. Das validierte R-Paket mit einem zugehörigen benutzerfreundlichen Software-Tool zur Planung, zum statistischen Monitoring und zur Auswertung onkologischer Phase-II-Studien ermöglicht es Biometrikern, die onkologische Studien der Phase II betreuen, das für die jeweilige Studiensituation optimale Design zu bestimmen, den Studienverlauf engmaschig zu überwachen und die Studie mit validen und effizienten Analysemethoden auszuwerten.



GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung**