



Multiples Testen und gruppensequenzielle Verfahren

Kursziele und -inhalte

Im Mittelpunkt des ersten Teils des Kurses stehen multiple Testverfahren und deren Anwendung in der klinischen Forschung. Es werden Grundbegriffe eingeführt und simultan sowie schrittweise verwerfende Testverfahren vorgestellt. Anschließend werden diese Prinzipien auf praktisch relevante Fragen, wie z.B. den Vergleich von k Stichproben und Studien mit multiplen Endpunkten, angewendet. Die regulatorischen Anforderungen bei multiplen Testproblemen werden vorgestellt, und die Anwendung geeigneter Testverfahren in diesem Kontext wird diskutiert. Der zweite Teil des Kurses beschäftigt sich mit sequentiellen, insbesondere gruppensequentiellen und adaptiven Verfahren. Adaptive Verfahren ermöglichen eine datenabhängige Designmodifikation auf der Basis der Ergebnisse von Zwischenauswertungen. Es werden die grundlegenden Begriffe sowie moderne Techniken beschrieben. Die Kursteilnehmer erhalten Gelegenheit, anhand praktischer Beispiele aus klinischen Studien Planungsaspekte und Auswertungsstrategien einzuüben.

Programm (Änderungen sind vorbehalten)

- Multiples Testen: Einführung und einige grundlegende Verfahren ((Bonferroni-) Holm-Verfahren, Hochberg-Verfahren, Verfahren für hierarch. geordnete Hypothesen, Fallback-Verfahren)
- Das Abschlusstestprinzip und seine Anwendung auf die Situation multipler Endpunkte
- Torhüter-Strategien, k -Stichproben-Problem (all comparisons, many-to-one)
- Gütekriterien, Fallzahlplanung, Dosisfindungsstudien, Resampling-Verfahren
- Regulatorische Aspekte bei multiplen Testproblemen
- Gruppensequenzielle Verfahren: Grundlagen (Multiplizität, gruppensequenzielle Designs, alpha-spending-Ansatz, Power and ASN)
- Adaptive Verfahren: Grundlagen (Kombinationstestprinzip, Conditional-error-Prinzip, Adaptations-Typen)
- Analyseverfahren und Software ADDPLAN, EaSt, SAS, SEQTRIAL
- Anwendung von adaptiven Designs in der Praxis: Interimpatienten
- Beispiele adaptiver Designs: Planung am Beispiel einer klinischen Studie
- Adaptive Verfahren: Weiterführende Themen (zweiseitige Pläne, mehrstufige Verfahren, abhängige p -Werte)

Voraussetzungen

Grundkenntnisse in Statistik und der Methodik klinischer Studien

Literaturempfehlungen

- Alosch M, Bretz F, Huque M (2014): Advanced multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine* **33**: 693-713.
- Bretz F, König F, Brannath W, Glimm E, Posch M (2009): Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Statistics in Medicine* **28**: 1181-1217.
- Dmitrienko A, Tamhane AC, Bretz F (2010): *Multiple Testing Problems in Pharmaceutical Statistics*. Chapman & Hall, Boca Raton.
- Dmitrienko A, D'Agostino R Sr, Huque M (2013): Key multiplicity issues in clinical drug development. *Statistics in Medicine* **32**: 1079-1111.
- Dmitrienko A, D'Agostino R Sr (2013): Traditional multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine* **32**: 5172-5218.
- European Medicine Agency (2016): Guideline on multiplicity issues in clinical trials. Draft, London.
- Jennison C, Turnbull BW (2000): *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*. Chapman & Hall, Boca Raton.