



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Biometrische Aspekte der SYNCHRONOUS Studie

Prof. Dr. Meinhard Kieser / Stefan Englert

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik

Universität Heidelberg

meinhard.kieser@imbi.uni-heidelberg.de, englert@imbi.uni-heidelberg.de

SYNCHRONOUS Studientreffen

5. Oktober 2011





Biometrie in klinischen Studien

- **Planung einer Studie**
Design, Hypothese, Zielgröße(n), Einflussgrößen,
Analysemethoden, Fallzahlplanung



Biometrie in klinischen Studien

- **Planung einer Studie**
Design, Hypothese, Zielgröße(n), Einflussgrößen,
Analysemethoden, Fallzahlplanung
- **Durchführung einer Studie**
Randomisierung, Qualitätssicherung,
Zwischenauswertungen



Biometrie in klinischen Studien

- **Planung einer Studie**
Design, Hypothese, Zielgröße(n), Einflussgrößen, Analysemethoden, Fallzahlplanung
- **Durchführung einer Studie**
Randomisierung, Qualitätssicherung, Zwischenauswertungen
- **Abschluss einer Studie**
Auswertung, biometrischer Bericht, Publikation



Planung SYNCHRONOUS

- **Design**
Zweigruppenvergleich (Resection of the primary tumor followed by systemic therapy vs. Systemic therapy alone), randomisiert, kontrolliert, multizentrisch



Planung SYNCHRONOUS

- **Design**
Zweigruppenvergleich (Resection of the primary tumor followed by systemic therapy vs. Systemic therapy alone), randomisiert, kontrolliert, multizentrisch
- **Zielgröße**
Overall survival



Planung SYNCHRONOUS

- **Hypothese**

H_0 : Die Überlebenszeit ist in beiden Gruppen gleich

H_1 : Die Überlebenszeit unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen



Planung SYNCHRONOUS

- **Einflussgrößen**
Alter, Zentrum, durchgeführte systemische Therapie
- **Analysemethoden**
Cox proportional Hazards Modell mit
Intervention, Alter, Zentrum, durchgeführte systemische
Therapie als Kovariaten



Planung SYNCHRONOUS

- **Fallzahlplanung**

- 2-seitiger Log-rank Test
- Daten von Fuchs, Saltz, Van Cutsem, Souglaskos, Seymour, Flanigan, Ruo, Tebbutt als Basis:

$m_{\text{Systemic therapy alone}} = 20 \text{ Monate,}$

$m_{\text{Resection followed by systemic therapy}} = 26 \text{ Monate,}$

$\alpha = 5\%$ und $1-\beta = 85\%$

→ **n = 694** (347 pro Gruppe)

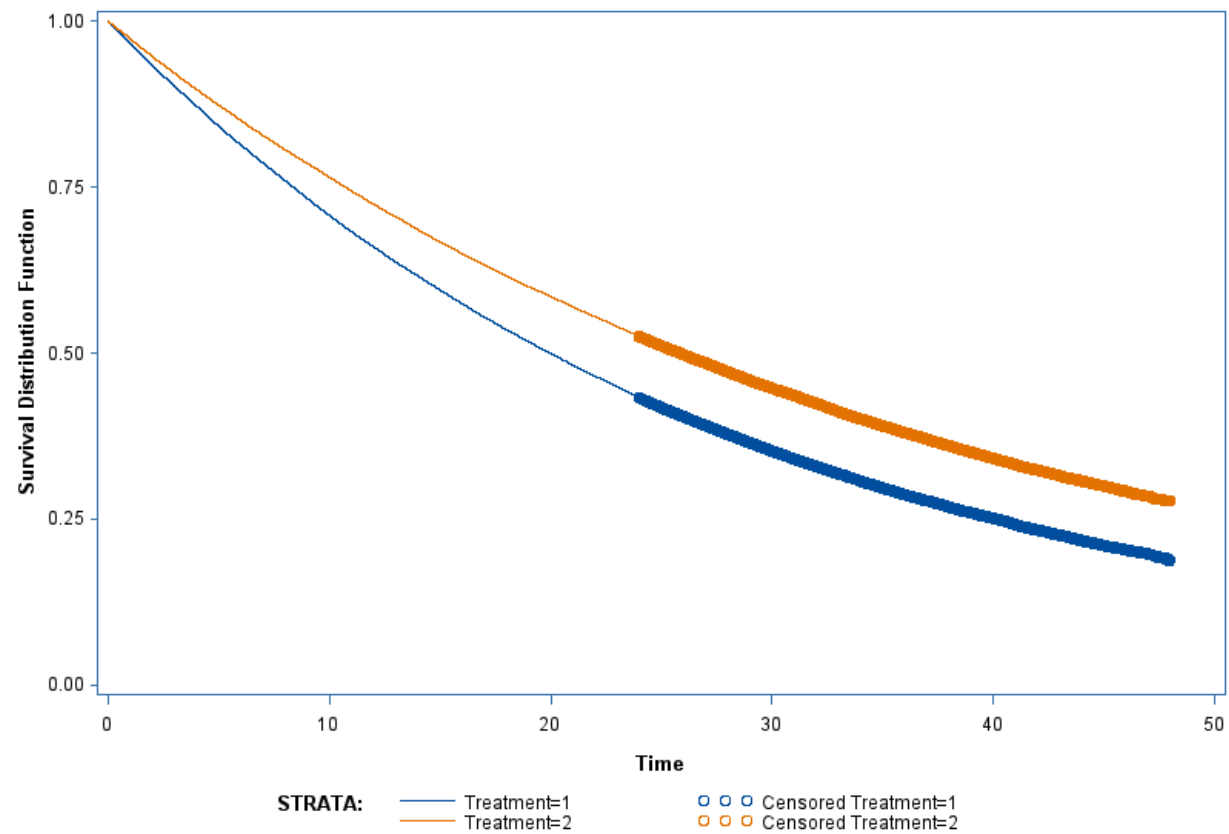
- Annahme einer drop-out-Rate von 15%

→ **n = 800** (400 pro Gruppe).



Planung SYNCHRONOUS

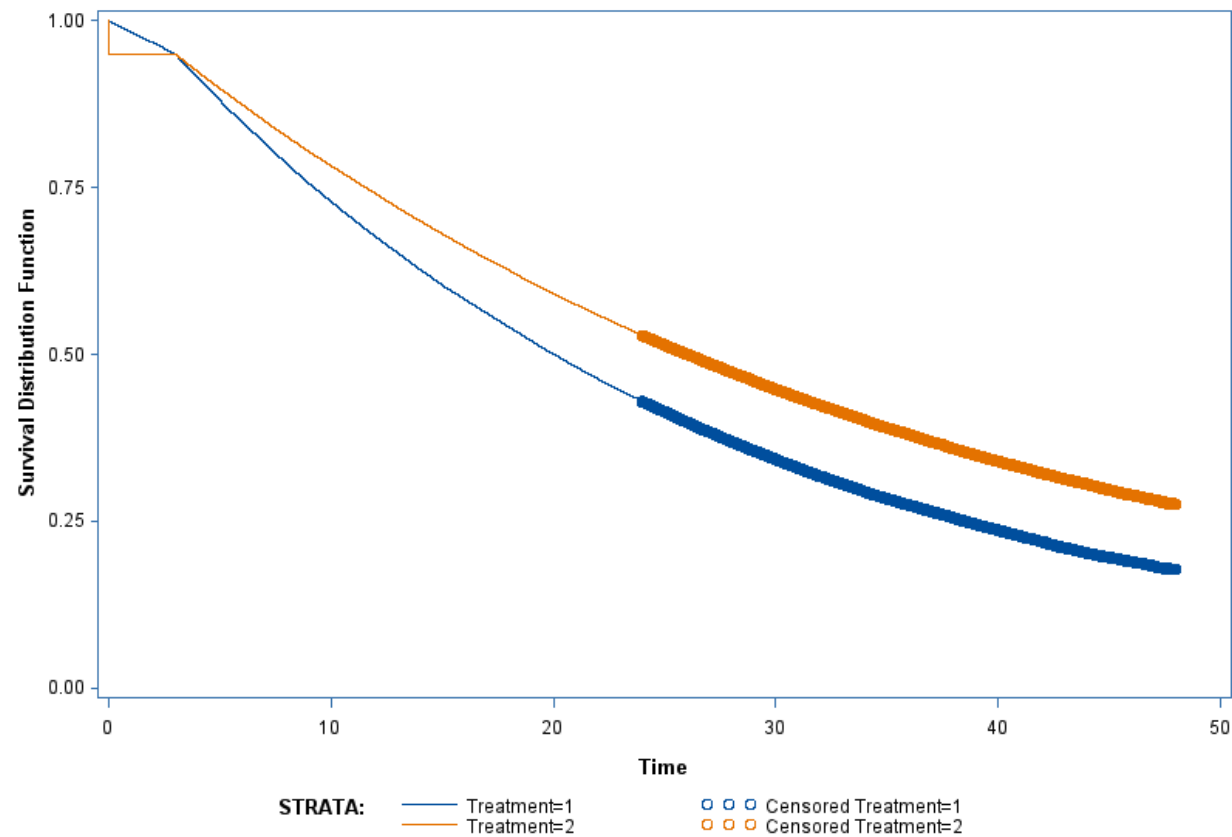
- **Robustheitsuntersuchungen**





Planung SYNCHRONOUS

- **Robustheitsuntersuchungen**





Planung SYNCHRONOUS

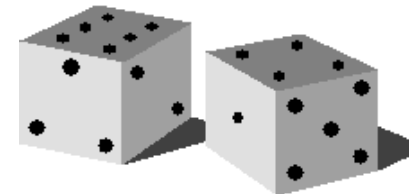
- **Robustheitsuntersuchungen**

| | Planung | Robustheitsuntersuchung (Simulationsuntersuchung mit 100'000 Wiederholungen) |
|---------------|----------------|---|
| Power | 85 % | 84,6 % bis 90,5 % |
| Fehler 1. Art | 5 % | 4,78 % bis 4,98 % |



Randomisierung

- Die Zuteilung des einzelnen Patienten zu den Vergleichsgruppen erfolgt zufällig.
- Jeder Patient wird mit gleicher Wahrscheinlichkeit einer der beiden Vergleichsgruppen zugeteilt.
- Idee: Gleiche Verteilung der bekannten und unbekannt Störgrößen in den beiden Vergleichsgruppen





Randomisierung

Vorteile der Randomisierung

(Austin Bradford Hill):

„... wenn wir also Zufallszuteilung benutzt haben, kann der strengste Kritiker bei der Veröffentlichung unserer Ergebnisse nicht sagen, dass die Gruppen deutlich verzerrt sind, weder durch unsere bewusste Bevorzugung noch durch unsere Dummheit.“



Randomisierung SYNCHRONOUS

- **Web-basiertes Tool** (Randomizer.at) der Uni Graz
- Vorteile:
 - 24h verfügbar
 - leicht zu bedienen
 - nächste Zuteilung nicht vorhersehbar
- Nachteile:
 - nicht verfügbar bei Systemabsturz (aber bisher nur 1mal in 3 Jahren)
 - kostenpflichtig



Vielen Dank

Kontakt:

Prof. Dr. Meinhard Kieser

meinhard.kieser@imbi.uni-heidelberg.de

Stefan Englert

englert@imbi.uni-heidelberg.de