



Die bedingte Power in der Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung von Überlebensfraktionen

Andreas Kühnapfel, Fabian Schwarzenberger, Markus Scholz

GMDS 2015

„Fortschritt durch Forschung – Multidisziplinäre Wissenschaft in der GMDS“

7.9.2015



Leipziger Forschungszentrum
für Zivilisationserkrankungen

imise.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Worum geht es?



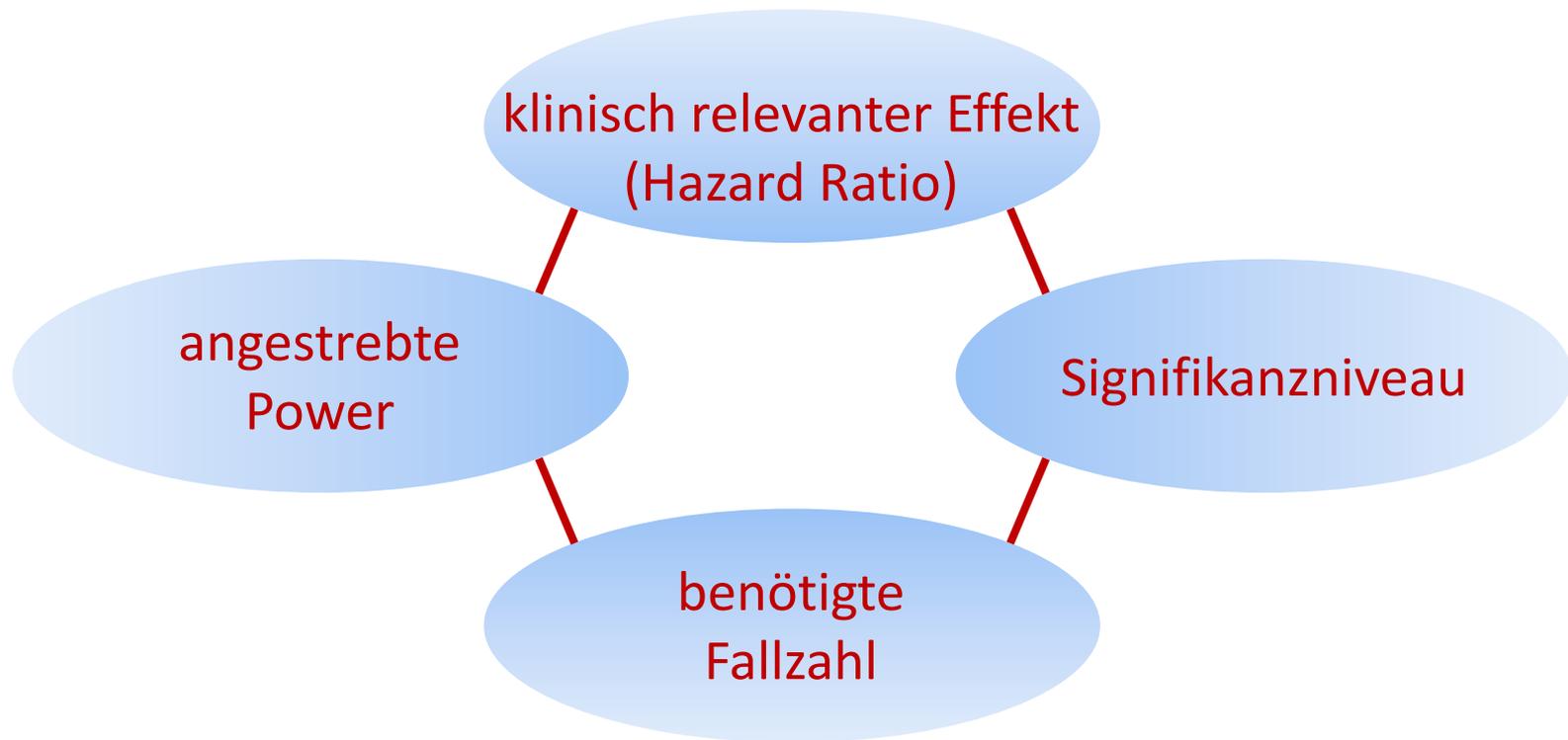
Europäische Union

Europa fördert Sachsen.



Europäischer Sozialfonds

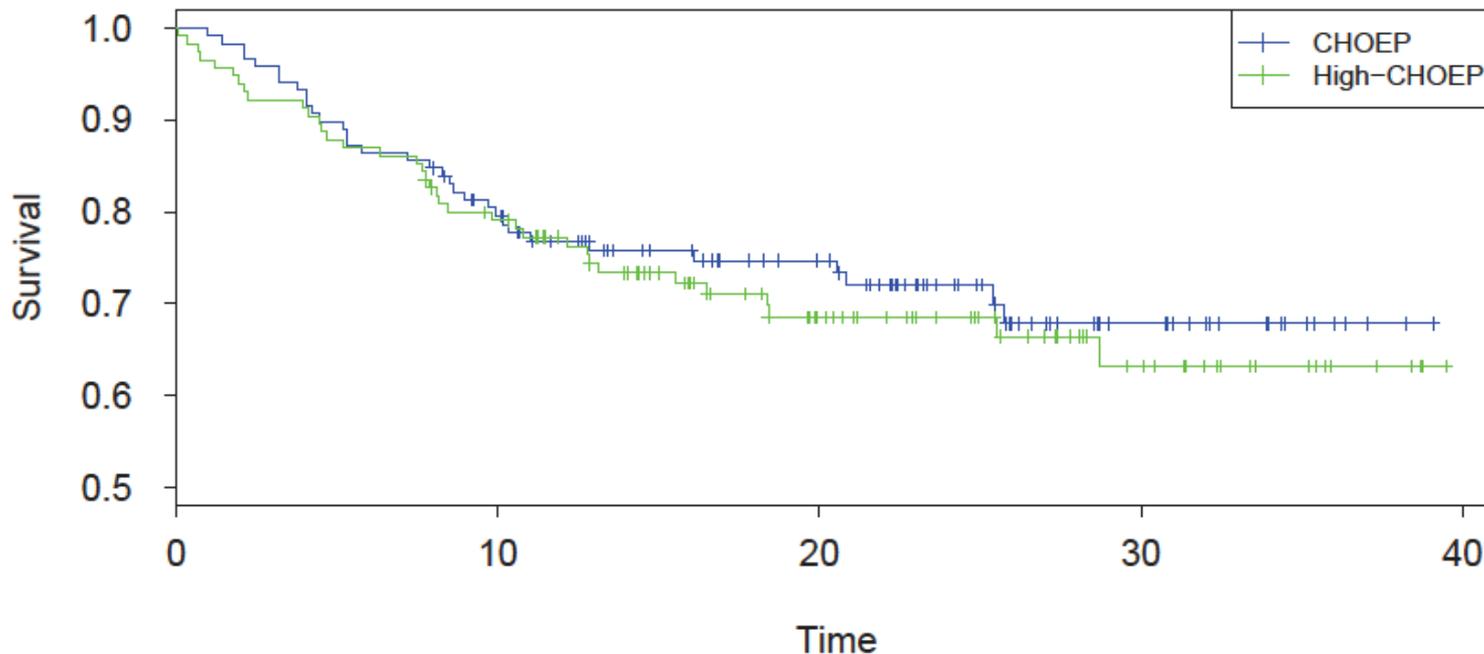
Klinische Studie - Vergleich zweier Therapien oder Medikamente



High-CHOEP-Studie der DSHNHL (1. Juli 2000 bis 4. Dezember 2003)

- aggressive Non-Hodgkin-Lymphome
- Patienten zwischen 18 und 60 Jahren
- Standard-Dosierung vs. moderate Erhöhung der Dosierung

- geplantes Hazard-Ratio = 0,653
- gesamte Fallzahl = 398
- Zwischenauswertung nach Rekrutierung von 233 Patienten



geschätztes
Hazard-
Ratio
≈
1,13

| | CHOEP | High-CHOEP | Summe |
|-----------------------|-------|------------|-------|
| Patienten | 118 | 115 | 233 |
| Ereignisse | 33 | 36 | 69 |
| Zensierungen | 85 | 79 | 164 |
| Personenmonate | 2191 | 2115 | 4306 |

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit,
bei Vorhandensein eines Effektes
ein signifikantes Ergebnis am Ende der Studie zu erhalten,
gegeben die Daten zur Zwischenauswertung?



bedingte Power



Leipziger Forschungszentrum
für Zivilisationserkrankungen

imise.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Standardvorgehen

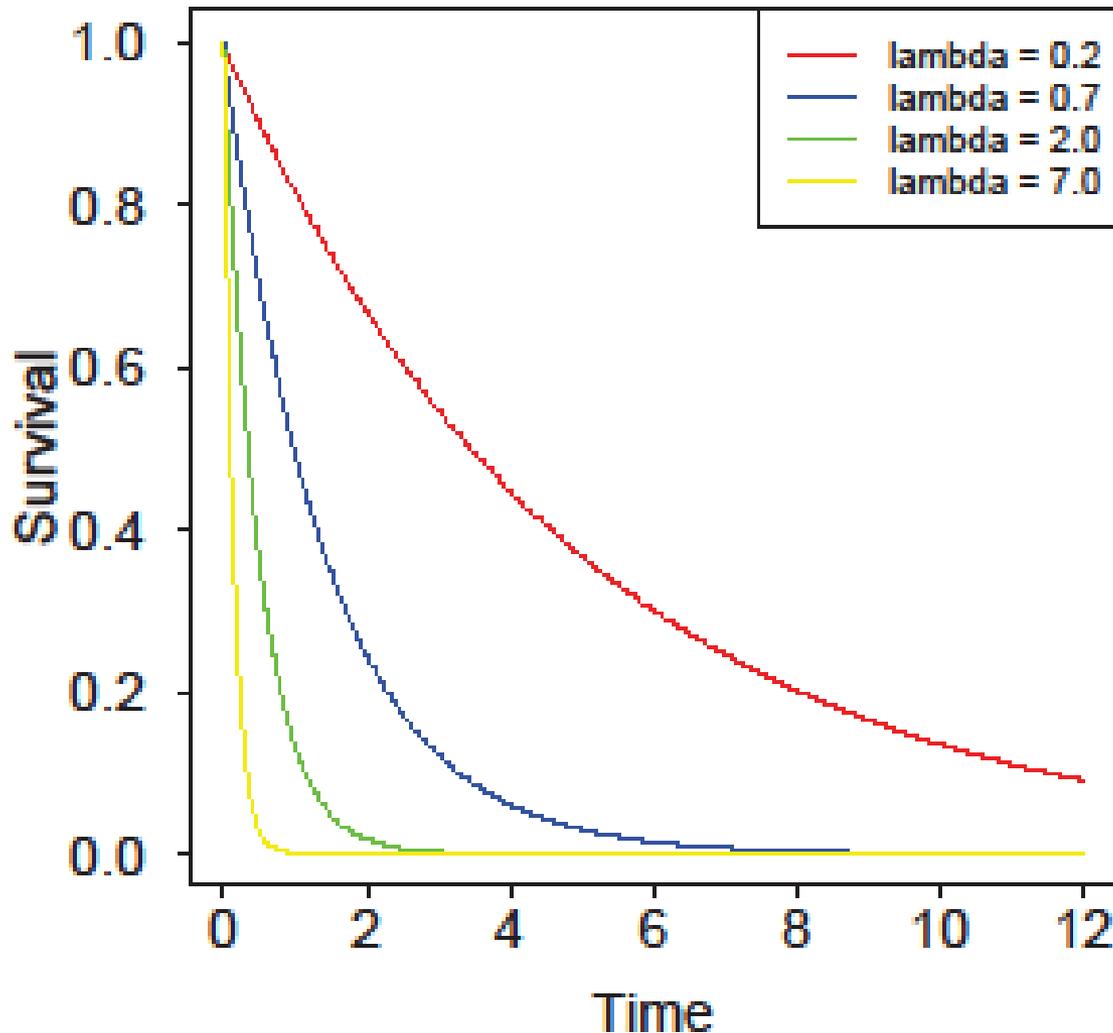


Europäische Union

Europa fördert Sachsen.

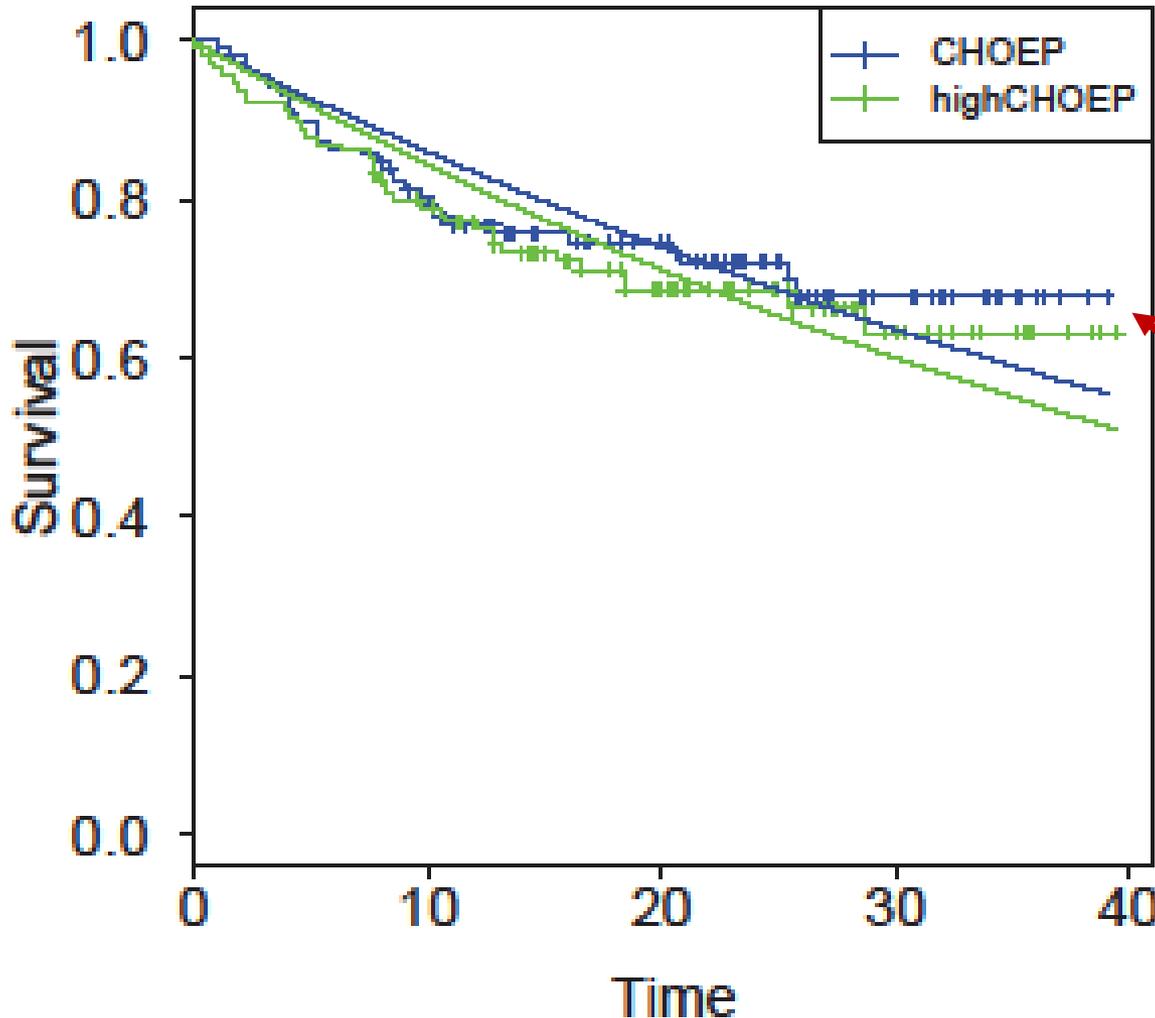


Europäischer Sozialfonds



Exponentialmodell

- Überlebensfunktion
 $S(t) = \exp(-\lambda t)$
- Hazard-Funktion
 $h(t) = \lambda$
- Hazard Ratio
 $\theta = \lambda_2 / \lambda_1$



Exponentialmodell

- schlechte Anpassung an die Daten
- sich abzeichnende Überlebensfraktion wird nicht berücksichtigt

bedingte Power
= 43%



Leipziger Forschungszentrum
für Zivilisationserkrankungen

imise.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Berücksichtigung der Überlebensfraktion

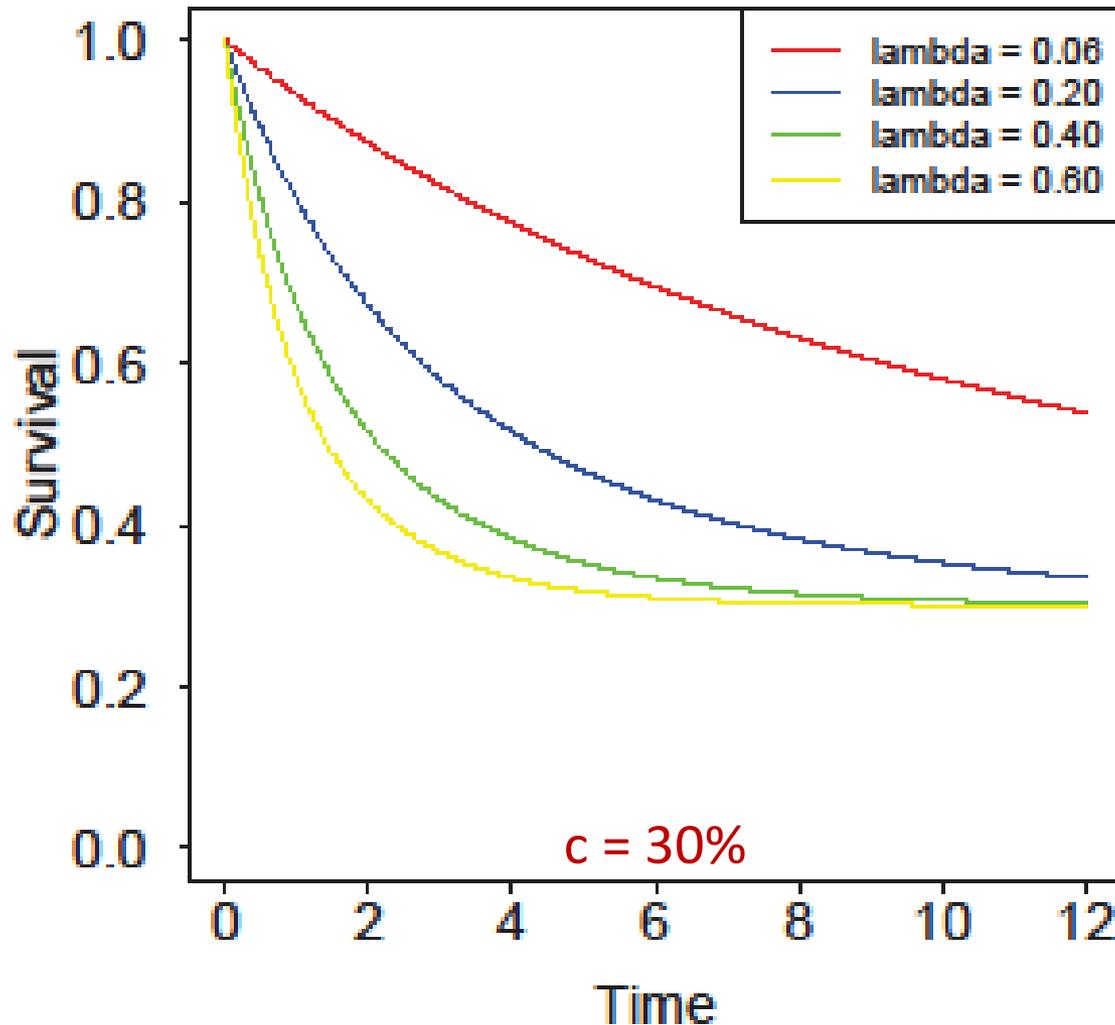


Europäische Union

Europa fördert Sachsen.



Europäischer Sozialfonds



Non-Mixture- Exponentialmodell

- Überlebensfunktion

$$S(t) = c^{1 - \exp(-\lambda t)}$$
- Hazard-Funktion

$$h(t) = -\lambda \exp(-\lambda t) \log(c)$$
- Hazard Ratio
 (PH: $\lambda_1 = \lambda_2$)

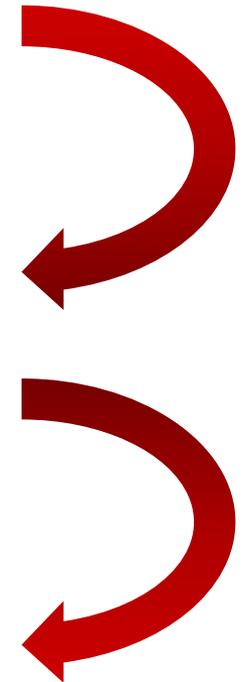
$$\theta = \log(c_2) / \log(c_1)$$

Vom Modell zur bedingten Power

- Maximum-Likelihood ($\lambda_1 = \lambda_2$): \hat{c}_1, \hat{c}_2
- Teststatistik: $\log(\hat{\theta}) = \log(-\log(\hat{c}_2)) - \log(-\log(\hat{c}_1))$
- Hypothesen: $H_0: \theta = 1$ vs. $H_1: \theta \neq 1$

- Regularitätsbedingungen: MLS asymptotisch normal
- Delta-Methode: $\log(\hat{\theta})$ asymptotisch normal

- Power-Funktion
- Überlegungen für bedingten Fall entsprechend wiederholen

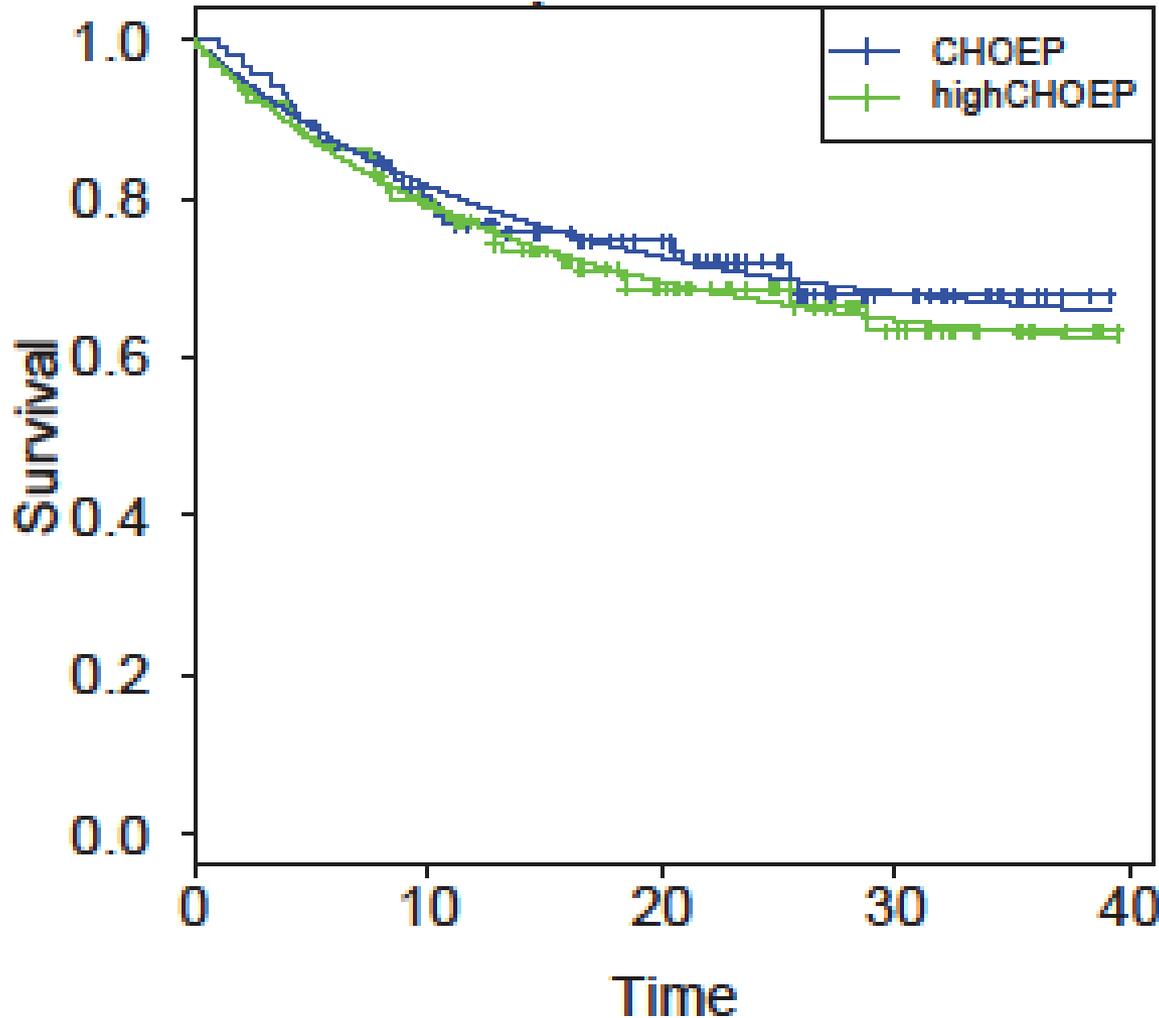


Formel

$$\gamma_c(\theta) = \Phi\left(\frac{q\left(\frac{\alpha}{2}\right)\sigma_{H0} + \mu_{H0} - \mu_{H1}}{\sigma_{H1}}\right) + \left[1 - \Phi\left(\frac{q\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)\sigma_{H0} + \mu_{H0} - \mu_{H1}}{\sigma_{H1}}\right)\right]$$

$$\mu_{H0/H1} = \log\left(\frac{d_2 - \theta \log c_1 EO'_{2}^{*}}{o'_{2} + EO'_{2}^{*}}\right) - \log\left(\frac{d_1 - \log c_1 EO'_{1}^{*}}{o'_{1} + EO'_{1}^{*}}\right)$$

$$\sigma^2_{H0/H1} = \left[n^* \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{d_1 - \log c_1 EO'_{1}^{*}}{o'_{1} + EO'_{1}^{*}}\right) \left(1 + \left(\frac{d_1 - \log c_1 EO'_{1}^{*}}{o'_{1} + EO'_{1}^{*}}\right)^2\right) \right\} \right]^{-1} \\ + \left[n^* \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{d_2 - \theta \log c_1 EO'_{2}^{*}}{o'_{2} + EO'_{2}^{*}}\right) \left(1 + \left(\frac{d_2 - \theta \log c_1 EO'_{2}^{*}}{o'_{2} + EO'_{2}^{*}}\right)^2\right) \right\} \right]^{-1}$$



Non-Mixture-Exponentialmodell

- messbar bessere Anpassung an die Daten (AIC)
- Überlebensfraktion geht in Modell mit ein

bedingte Power
=
19%



Leipziger Forschungszentrum
für Zivilisationserkrankungen

imise.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Alternativen



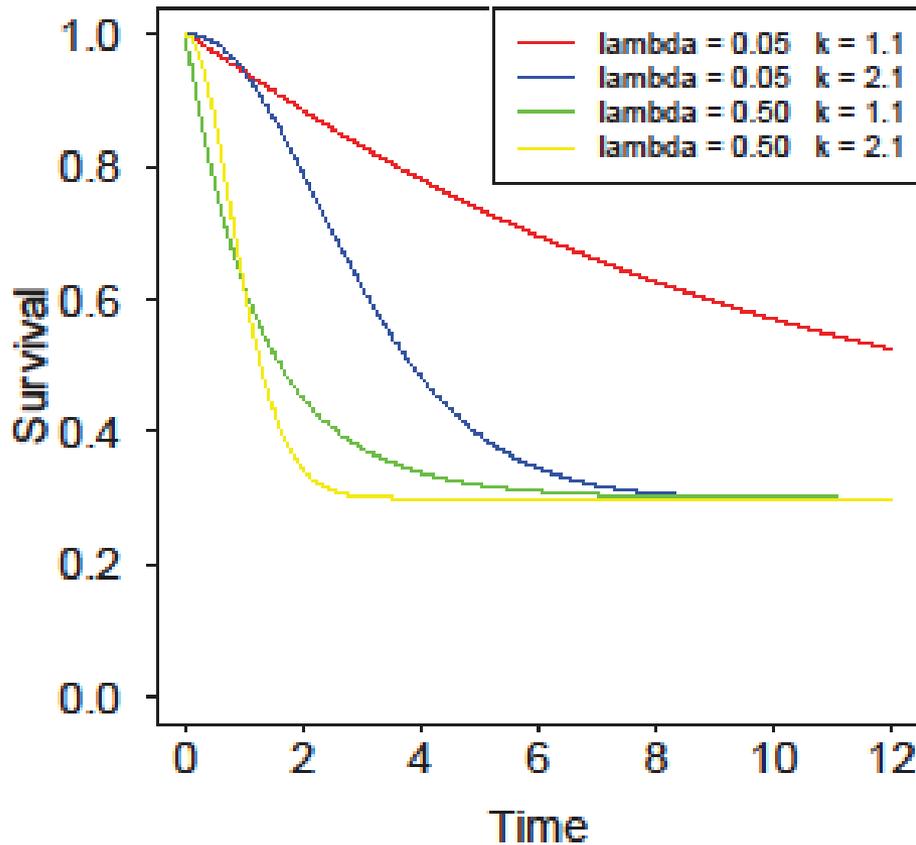
Europäische Union

Europa fördert Sachsen.

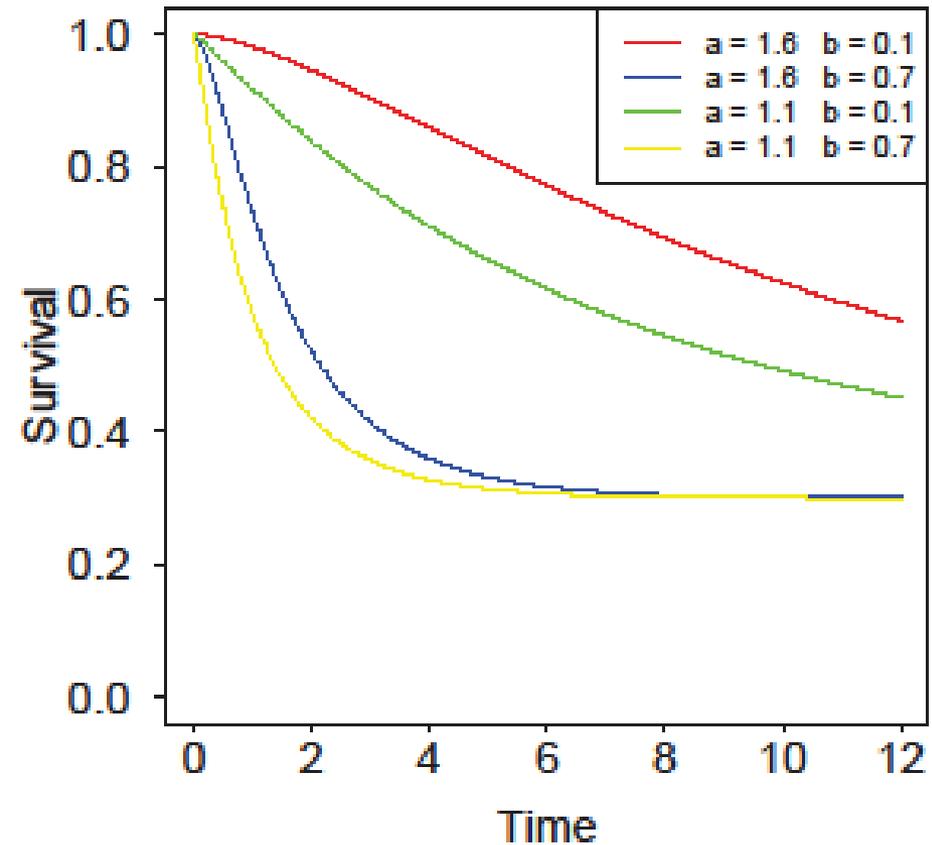


Europäischer Sozialfonds

Non-Mixture-Weibull-Modell



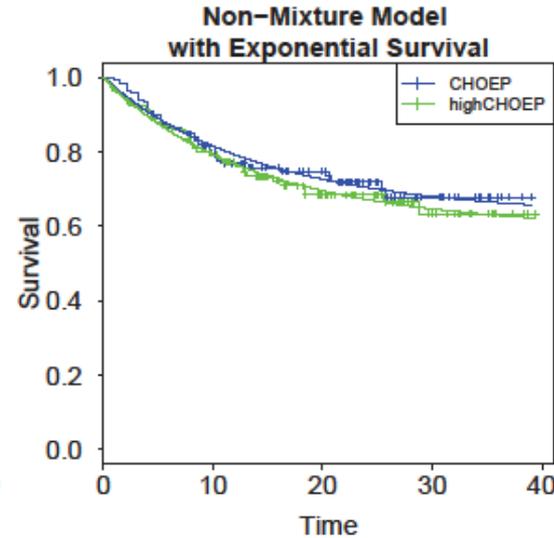
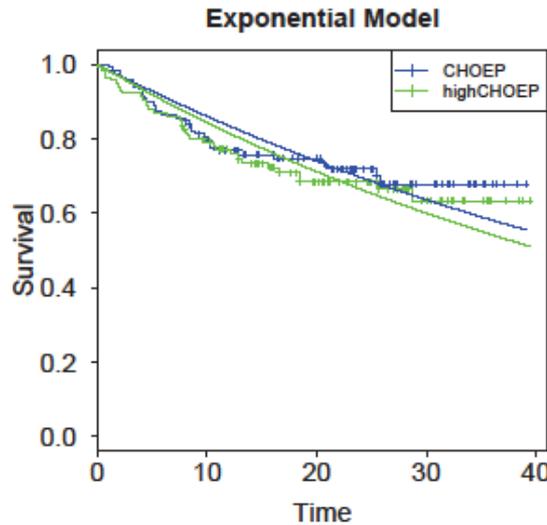
Non-Mixture-Gamma-Modell



mehr Flexibilität bezüglich Hazards

AIC = 712,23

CP = 43%

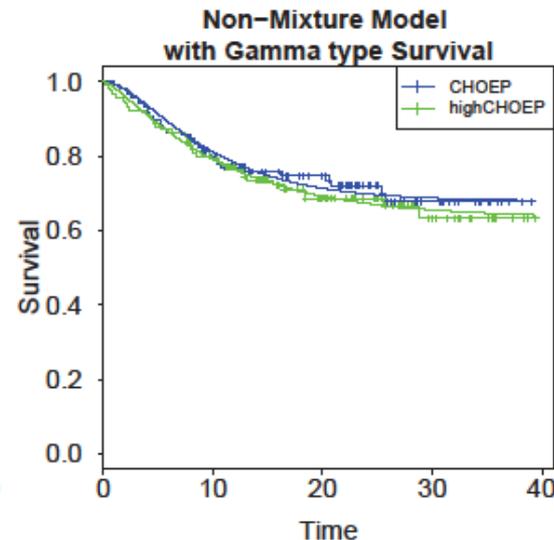
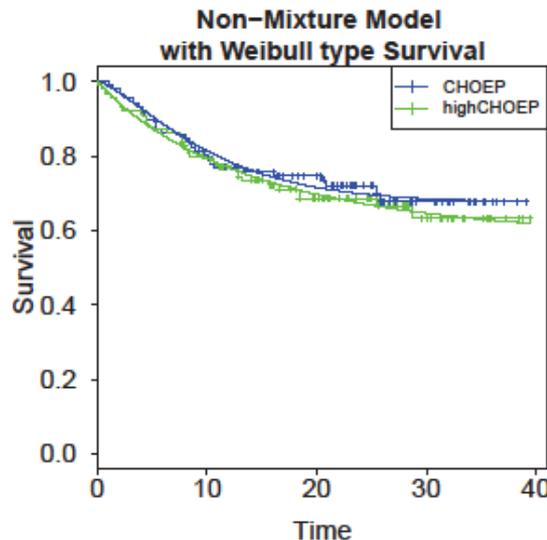


AIC = 702,93

CP = 19%

AIC = 701,92

CP = 15%



AIC = 705,91

CP = 18%



Leipziger Forschungszentrum
für Zivilisationserkrankungen

imise.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Diskussion



Europäische Union

Europa fördert Sachsen.



Europäischer Sozialfonds



- Alternativen:
 - Mixture-Modelle
 - Bayesianischer Ansatz

- weitere statistische Indikatoren:
 - Konfidenzintervalle
 - Alpha-Spending

- nicht-statistische Aspekte:
 - ethische
 - praktische
 - Ökonomische

- R-Paket „CP“ unter CRAN