

## **Kolloquium „Statistische Methoden in der empirischen Forschung“**

Wann: 22. Januar 2013, 17:00 – 18:30 Uhr

Wo: Landwirtschaftlich-Gärtnerische Fakultät der HU, Hörsaal 2, 2. Etage,  
Invalidenstr. 42, 10115 Berlin

**Meinhard Kieser (Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universität Heidelberg)**

### **Innovative Methoden und deren Anwendung bei der Fallzahlplanung klinischer Studien**

Der für eine zielführende klinische Studie notwendige Stichprobenumfang hängt – neben dem erwarteten klinisch relevanten Therapieeffekt, dem Signifikanzniveau und der gewünschten Power – von so genannten Nuisance Parametern ab, wie z.B. der Varianz bei normalverteilten Daten oder der Overall-Rate bei binären Endpunkten. Der Wert solcher Parameter wird üblicherweise aus den Ergebnissen vorangegangener Studien in der gleichen Indikation geschätzt. Auf Grund von Unterschieden im Studiendesign, der Studienpopulation oder den betrachteten Interventionen besteht jedoch häufig eine erhebliche Variabilität zwischen den beobachteten Werten. Hieraus ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich der entsprechenden Planungsannahmen.

Wittes und Brittain (1990) schlugen das Design mit interner Pilotstudie als Lösung dieses Problems vor. Hier wird der Wert von Nuisance Parametern im Studienverlauf geschätzt und in die Fallzahlformel eingesetzt, um so den ursprünglich berechneten Stichprobenumfang bei Bedarf entsprechend modifizieren zu können. Aus regulatorischer Sicht wird ein verblindetes Vorgehen stark präferiert (siehe z.B. ICH, 1999; CHMP, 2007; FDA, 2010).

Im Vortrag werden Methoden für bislang nicht betrachtete Anwendungssituationen des Designs mit interner Pilotstudie vorgestellt, nämlich für Äquivalenzstudien und Auswertungen mittels GEE. Weiterhin werden die Eigenschaften eines in der Literatur vorgeschlagenen alternativen Verfahrens zur verblindeten Varianzschätzung (Xing und Ganju, 2005) untersucht und deren Konsequenzen diskutiert. Die Anwendung der Methoden wird anhand von Beispielen illustriert.

#### **Literaturreferenzen:**

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned With an Adaptive Design. CHMP/EWP/2459/02, London 2007. Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003616.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf) (accessed 10 December 2012).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. Rockville 2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201790.pdf> (accessed 10 December 2012).

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline E9: Statistical principles for clinical trials. *Statistics in Medicine* 1999; 18:1905–1942.

Wittes J, Brittain E. The role of internal pilot studies in increasing efficiency of clinical trials. *Statistics in Medicine* 1990; 9:65–72.

Xing B, Ganju J. A method to estimate the variance of an endpoint from an on-going blinded trial. *Statistics in Medicine* 2005; 24:1807–1814.