



## Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien

### Kursziele und -inhalte

Studien zum Nachweis von Äquivalenz und Nichtunterlegenheit (Noninferiority) unterscheiden sich von Studien herkömmlichen Typs durch die Art der Fragestellung: Das Ziel besteht im Nachweis der Gleichwertigkeit anstatt der Unterschiedlichkeit der zu überprüfenden Behandlungen oder auch experimentellen Bedingungen. Dementsprechend steht man bei der konfirmativen Auswertung derartiger Studien mittels statistischer Testverfahren vor dem Grundproblem, dass man diejenige Aussage bestätigen möchte, die in einem herkömmlichen zweiseitigen Test die Rolle der Nullhypothese spielt. Hierfür ist es keinesfalls ausreichend, einfach einen gewöhnlichen zweiseitigen Test durchzuführen und aus der Abwesenheit eines signifikanten Unterschiedes auf die Gleichwertigkeit der Behandlungen zu schließen. Tatsächlich benötigt werden inferentielle Verfahren eigener Art, die sich von herkömmlichen Tests für ein- und zweiseitige Hypothesen sowohl hinsichtlich der mathematischen Form als auch der praktischen Durchführung grundlegend unterscheiden.

Ziel des Kurses ist es, präzise Kenntnisse über ein ausreichend flexibles, die wichtigsten statistischen Grundsituationen abdeckendes Repertoire von Testprozeduren dieses Typs zu vermitteln. Dabei werden nicht nur Verfahren für parametrische Vergleiche zwischen Gaußschen Normalverteilungen sowie binomialen Proportionen anhand paariger und unverbundener Stichproben behandelt, sondern auch Äquivalenztests für nichtparametrische Modelle sowie den Vergleich von Überlebenszeit-Verteilungen. Insbesondere wird die in der Literatur immer noch vorherrschende Fokussierung auf die Problematik des sog. Bio-Äquivalenz-Nachweises vermieden und erheblicher Wert auf die Darstellung von Methoden gelegt, die für die Analyse klinischer Studien im engeren Sinne (Phasen III und IV) empfohlen werden können.

Vom Kursablauf her wird bewusst auf eine strikte Trennung zwischen Vorlesungs- und Übungsblöcken verzichtet. Stattdessen werden zu den wichtigsten Verfahren, die in den einzelnen Kursabschnitten behandelt werden, jeweils unmittelbar reale Anwendungsbeispiele präsentiert, die unter Verwendung spezieller, frei herunterladbarer Computerprogramme analysiert werden. Dabei werden sowohl die Algorithmen, auf denen die Programme basieren, als auch deren praktische Handhabung ausführlich erläutert.

### Programm (Änderungen sind vorbehalten)

- Einführung: Problemstellung, Anwendungsgebiete, Hauptunterschiede gegenüber Studien mit „traditioneller“ Hypothesenformulierung, Bedeutung für die Praxis der klinischen Forschung
- Verfahren für die Planung und Auswertung von Äquivalenzstudien mit einseitiger Fragestellung („Nichtunterlegenheits-Nachweis“)
- Prinzip der Konfidenzintervall-Inklusion; Anwendung auf den Nachweis von Average Bioequivalence in Standard-Bioverfügbarkeitsstudien
- Optimale parametrische Tests auf Äquivalenz: Grundprinzipien und Anwendung auf Situationen mit verbundenen Stichproben
- Optimale parametrische Äquivalenz-Tests für unverbundene Stichproben
- Nichtparametrische und verteilungsfreie Verfahren für den Äquivalenznachweis
- Überlebenszeitstudien mit Äquivalenzfragestellung
- Fallzahlberechnung für Nicht-Unterlegenheits- und Äquivalenzstudien
- Validierung statistischer Modelle mittels Äquivalenztests
- Regulatorische Vorgaben/Empfehlungen für die Planung und Durchführung von Äquivalenz- und Nichtunterlegenheits-Studien

### Voraussetzungen

Solide Kenntnisse der Grundlagen des Testens statistischer Hypothesen herkömmlicher Form. Vertrautheit mit den Grundkomponenten von SAS und/oder R sowie Grundbegriffen der Überlebenszeit-Analyse.

## Literaturempfehlungen

- Patterson, S., Jones, B. (2005) Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
- Rasch, D., Herrendörfer, G., Bock, J., Victor, N., Guiard, V. [Hg.] (2008) Verfahrensbibliothek: Versuchsplanung und -auswertung, 2. Auflage, Kap. 6.13.5. Oldenbourg, München.
- Wellek, S. (2010) Testing Statistical Hypotheses of Equivalence and Noninferiority. Second Edition. Chapman & Hall / CRC Press, Boca Raton.
- Wellek, S., Blettner, M. (2012) Klinische Studien zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit. Teil XX. der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Deutsches Ärzteblatt 109(41): 674-679.