

Die stochastische Verteilung der intra-individuellen Varianz in 2x2x2 Cross-Over Bioverfügbarkeitsstudien

Habeck, Julia (1); Bluhmki, Tobias (2); Fleischer, Dr. Frank (1)

1: Clinical Biostatistics, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach a.d. Riss; 2: Fakultät für Mathematik und Wirtschaftswissenschaften, Universität Ulm
tobias.bluhmki@uni-ulm.de

Bei der Planung und Durchführung von klinischen Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien im Cross-Over Design spielt die intra-individuelle Varianz der zu untersuchenden Substanz eine zentrale Rolle. Insbesondere bei der Fallzahlplanung ist ein a priori Schätzung der Varianz von Nöten. Hierbei stellt sich die Frage, welcher stochastischen Verteilung der Schätzer folgt und wie solch eine Verteilung mithilfe von simulierten Daten verifiziert werden kann. Basierend auf der Verteilung dieses Schätzers lässt sich eine statistische Testentscheidung konstruieren, die die ursprüngliche Annahme zur Fallzahlkalkulation mit der aus den Daten geschätzten intra-individuellen Varianz vergleicht.

Vorliegende Analysen beruhen auf der Simulation von normalverteilten Datensätzen in einem 2x2x2 Cross-Over Design. Dabei wird der Probandeneffekt vorläufig als fest, später jedoch als zufällig und normalverteilt angenommen. Ein simulierter Datensatz basiert auf balancierten Sequenzgrößen.

In der anschließenden statistischen Analyse des Datensatzes wurden mittels PROC GLM und PROC MIXED die Schätzwerte der intra-individuellen Varianzen für die zwei Modelle ermittelt und verglichen. Die PROC UNIVARIATE wurde zur abschließenden grafischen und statistischen Analyse verwendet. Schließlich wird die Gültigkeit der gefundenen stochastischen Verteilung mit Hilfe von SAS Makros verifiziert.

Literatur

- [1] S.C. Chow, J.P. Liu (2009). Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd Edition. Chapman & Hall/CRC Press.
- [2] S.A. Julious (2004). Tutorial in Biostatistics – Sample Size for Clinical Trials with Normal Data. Statistics in Medicine 2004, 23: 1923-1986.
- [3] S. Patterson, B. Jones (2006). Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology. Chapman & Hall/CRC Press.
- [4] SAS Institute (2008). SAS/Stat 9.2 User's Guide – The Mixed Procedure (Book Excerpt).
- [5] SAS Institute (2008). SAS/Stat 9.2 User's Guide – The GLM Procedure (Book Excerpt).
- [6] S. Senn (1993). Cross-Over Trials in Clinical Research. 2nd Edition. Wiley.