

# Unbedingte Exakte Tests: Eine SAS-basierte Lösung zur effizienten Berechnung für Stichprobengrößen über 1000.

Alexander Wagner, Julia Tewaag, Narine Sahakyan, Monika Scheuringer, Karl J. Krobot

MSD SHARP & DOHME GMBH, Deutschland; [alexander.wagner@msd.de](mailto:alexander.wagner@msd.de)

Unbedingte exakte Tests, wie das CSZ Verfahren, werden als " the gold standard for testing association in 2×2 tables " [1] empfohlen, da sie einheitlich aussagekräftiger sind als der exakte Test nach Fisher [2,3,4]. Exakte Methoden sollten, entsprechend der Allgemeinen Methoden Version 4.0 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [5], auch bei der Darstellung der Studienergebnisse in AMNOG-Nutzendossiers bevorzugt werden.

Ein Hindernis für den breiten Einsatz des unbedingten exakten Tests ist die rechnerische Schwierigkeit bei der Berechnung der p-Werte[6,7,9]. Für Stichproben größer als 1000 Beobachtungen ist derzeit keine SAS-basierte Lösung verfügbar. Dadurch entstammen in AMNOG-Dossiers von pharmazeutischen Unternehmen bzw. in IQWIG-Nutzenbewertungen die p-Werte bei kleinen Stichproben häufig aus unbedingten exakten Tests bzw. bei großen Stichproben aus exakten Fisher-Tests.

Wir präsentieren eine Lösung zur effizienten Berechnung der p-Werte des unbedingten exakten Tests auch für Stichproben größer als 1000, basierend auf SAS-Makros und den Formeln aus Mehrotra et al., 2003 [8]. Die Verfügbarkeit unserer SAS-Makros ermöglicht die Anwendung unbedingter exakter Tests unabhängig von der Stichprobengröße und verbessert damit die Vergleichbarkeit der Testergebnisse innerhalb und zwischen AMNOG-Dossiers oder auch IQWIG-Nutzenbewertungen.

## Literatur

1. Lydersen S, Fagerland MW, Laake P. Recommended tests for association in 2×2 tables. *Statist Med.* 2009;28:1159–1175.
2. Andrés MA, Mato SA. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics and Data Analysis* 1994;17(5): 555-574.
3. Berger RL, Boos DD. P values maximized over a confidence set for the nuisance parameter. *Journal of the American Statistical Association.* 1994;89:1012-1016.
4. Berger RL. More powerful tests from confidence interval p values. *American Statistician.* 1996;50:314-318.

5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods (Version 4.0). 2011.

6. Berger RL. Exact Unconditional Homogeneity/Independence Tests for 2X2 Tables.  
<http://www4.stat.ncsu.edu/~boos/exact/>.

7. Calhoun P. R Package 'Exact'. Version 1.4. Date: 2013-08-29,

<http://cran.r-project.org/web/packages/Exact/Exact.pdf>

8. Mehrotra DV, Chan IS, Berger RL. A cautionary note on exact unconditional inference for a difference between two independent binomial proportions. *Biometrics*. 2003;59(2):441-50.

9. SILVA MATO, A. and MARTÍN ANDRÉS, A. SMP.EXE, Version 2.1 (2000)  
<http://www.ugr.es/~bioest/software.htm>