**作答要求：**

* **请根据题目要求提交报告作为正文**
* **除非在问题中明确指出不能使用已有程序之外， 其余均可使用已有程序**

**复赛题目**：

X公司计划在全球开展一项III期、随机、双盲的多中心临床试验，用于评估研究药物相比于安慰剂在某疾病患者人群中的治疗有效性和安全性。

该研究将会以1:1的比例将满足入排条件的受试者随机分配至研究药物或安慰剂组，并按照筛选访视时的体重(轻,重)和地理区域（亚洲，欧洲和美洲）进行分层随机分配。所有受试者将接受为期24周的药物治疗。

该临床试验的主要研究问题是研究药物较安慰剂组就下述主要终点有何比例差异(difference of proportions)：主要终点是受试者在第24周时通过患者评分标准A判定的疾病较基线的改善情况。具体来说，若经患者评分标准A判定为疾病较基线有改善，则称为应答者，否则称为非应答者。

另外，该III期研究还将考虑以下两个研究问题：

1. 关于患者生活质量指数评分在第24周的改善情况，研究药物较安慰剂组有何比例差异(difference of proportions);
2. 关于患者症状评分B在第24周较基线有至少20%的改善，研究药物较安慰剂组有何比例差异(difference of proportions）。

**问题1**：根据研究方案中的访视要求，受试者从第0周(即首次给药)开始每隔4周会被要求到研究中心进行给药并定期检查用以评估药物的安全性，直至24周研究结束或者受试者提前退出研究。受试者在第24周将接受上述终点的评估，但可能有些受试者由于各种原因在24周之前终止药物治疗并退出试验。如果你是负责该临床试验的统计师，请根据上面描述的内容回答下面问题：

1.1 针对上述主要研究问题，依据ICH E9(R1)提出一个估计目标(estimand，包括其具体5个属性)并阐述合理性。

1.2 针对问题1.1所述估计目标，阐述其对应的主要分析方法。

1.3 针对受试者因各种原因导致的第24周终点的评估缺失，请提出对于缺失数据的多重填补(multiple imputation)方法及相应的临界点(tipping point)分析方法。

1.4 将上述问题1.1-1.3中所述的估计目标及分析方法应用到附件中的试验数据进行分析并详细阐述你对分析结果的解读。(注：本数据系模拟产生，仅供本次大赛使用。）

**问题2**：

2.1 根据问题1.1中提出的主要估计目标，相应的原假设是研究药物和安慰剂组没有区别。备择假设是研究药物优于安慰剂组。假定第24周研究药物组和安慰剂组对应于主要终点的应答率分别为55%和30%。假定在试验进行的24周期间中途停止治疗的受试者比例为15%。 请具体给出将I类错误率分别控制在单侧0.025水平时，达到95%把握度(power)所需的样本量。同时请根据该样本量及以下假定信息分别计算另外两个终点的把握度：1）第24周研究药物和安慰剂组对应于患者生活质量指数评分比例分别为65%和35%；2）研究药物和安慰剂组的患者症状评分B在第24周较基线有至少20%改善的比例分别为74%和50%。

2.2 假设考虑到研究药物的治疗疗效可能与预期不一致，该研究考虑在试验过程中进行一次期中分析,由独立数据监查委员会(independent data monitoring committee)评估是否需要根据主要终点进行非盲样本量重估(unblinded sample size re-estimation)。

2.2.1 如果你是负责该临床试验的统计师，请从统计方法的角度描述样本量重估的详细算法 (algorithm)并在附件1中提交，同时在附件2中提供实现该算法的独立编程代码。(例如R等。 注：不能直接调用含有样本量重估的软件包。)

2.2.2 假设在实际临床试验中通过样本量重估的样本量小于实际预设定的样本量， 请具体阐述如何处理。

2.3 请描述对应于问题2.2样本量重估的关于主要终点的统计分析方法，并确保I类错误率仍然被控制在单侧0.025水平上。

**问题3**： 如果你是负责该试验的统计师来设计一个根据graphical approach进行的多重性假设检验的方法(Bretz et al. 2009 and 2011)。假设, *,* 分别表示分配到主要终点和其他两个终点的显著性水平，请根据问题2.1中的假设条件和所计算出来的样本量进行设计，使其满足以下条件：

1. 确保总体I类错误率被控制在单侧0.025水平上；
2. 初始, ；
3. 考虑的回收和再分配，使得最终尽可能最大（注：在本试验中，主要终点假设检验重要性最高）。

3.1 请提出具体的graphical approach方法，并解释其合理性。

3.2 根据所提出的多重性检验方法，假定第24周研究药物组和安慰剂组对应于主要终点的应答率分别为55%和30%，同时假定在试验进行的24周期间中途停止治疗的受试者比例为15%，请具体给出达到95%把握度(power)所需的样本量。

3.3 如果在试验过程中根据一次期中分析的结果进行了样本量重估,上述问题3.1所提出的graphical approach是否仍然适用？

**问题4**：根据研究方案中的访视要求，受试者从第0周（即首次给药）开始每隔4周会被要求到研究中心进行给药并定期检查用以评估药物的安全性并对上述三个终点有测量，直至24周研究结束或者受试者提前退出研究。请阐述如何考虑将上述重复测量的数据用于问题1.2中的分析中，并应用到附件中的试验数据。请阐述该分析方法的结果和问题1.4所得的结果是否有差异。如果有，请具体说明。

**参考资料：**

1. E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials
2. Bretz, F., Posch, M., Glimm, E., Klinglmueller, F., Maurer, W., & Rohmeyer, K. (2011). Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biometrical Journal, 53(6), 894-913.
3. Bretz, F., Maurer, W., Brannath, W., & Posch, M. (2009). A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Statistics in medicine, 28(4), 586-604.