**第二大题（总分25分）：**

**问题2.1：基本设定：**现设计一个针对恶性肿瘤的三期临床试验。试验组使用一种新型肿瘤药物X，对照组使用某标准治疗（SoC）。两治疗组进行1：1随机，通过区块随机方法，可认为两治疗组人数基本相同。试验终点为某至事件发生的生存终点。患者全人群可按某生物标志物划分为阳性和阴性人群。在阳性和阴性人群内，该生存期终点均服从指数分布，且试验组和对照组间比例风险 (proportional hazard) 假设成立。

**问题2.1.1 (10%)：**

假设：

* 阳性人群入组160例患者，入组速率为10人/月，为简化问题，不考虑脱落风险，试验计划进行3年，每个患者随访至发生生存终点事件或试验结束;
* 阳性人群使用SoC的2年生存率为 50%， 两治疗组的风险比 (HR) 为0.51;
* 如同时招募阴性人群，则阴性人群入组人数，速率均与阳性人群相同, 但使用SoC的2年生存率为 70%；
* 在阴性人群中考虑以下3种不同的风险比：0.57, 0.67 and 0.76；
* 无期中分析。

计算：

* 在阳性人群中，在单侧0.025一类错误水平上对该终点使用log-rank test进行优效性检验，计算检验效能；
* 在全人群中，在单侧0.025一类错误水平上对该终点使用log-rank test进行优效性检验，计算检验效能。

**问题2.1.2 (40%)：**

阳性人群假设不变，阴性人群比例从0%考虑到70%，假设均可以与阳性人群同时招募完成，阴性人群中两治疗组的HR不确定。以仅入组阳性人群的检验效能作为基准，研究纳入阴性人群对总人群的检验效能（仍使用单侧0.025水平）的影响，并回答阴性人群的HR为多少时对全人群检验效能有正向影响。

**问题2.2**：基本设定与问题x.1相同。阳性和阴性人群分别固定占比50%。对照组中位生存期为12个月。在阳性人群中，试验组X和对照组SoC的风险比()为0.6，在阴性人群中，试验组X和对照组SoC的风险比()为0.8。计划在试验中在全人群和阳性人群中分别使用log-rank test进行优效性检验，无期中分析。为强控制总一类错误到单侧0.025，计划使用图示法 (graphical approach): 总的一类错误率0.025在两个检验间进行初始分配，即和，二者满足=0.025。当任何一个检验可以拒绝零假设，则该检验的alpha可以重新分配给另一假设检验，即另一假设检验可使用单侧0.025。计划在全人群招募400例患者，阳性和阴性患者同时入组，入组速率均为10人/月，即整个试验入组速率为20人/月， 每个患者随访至发生生存终点事件或试验结束, 并在积累300例患者发生事件时进行主要分析。为简化问题，不考虑患者脱落风险。

请根据以下目标回答如何进行一类错误的初始分配，即确定和：

**问题2.2.1** **(20%)**：如何分配使得在两个人群中均可拒绝零假设的概率最大，并给出该概率；

**问题2.2.2 (30%)**：如何分配使得在至少一个人群中可拒绝零假设的概率最大，并给出该概率。

使用理论推导应该给出方法阐述，使用模拟应阐述模拟的设置，结果和结论。仅给出答案不得分。