***Задание 3.*** *Задание творческое, со звездочкой, приближенное к реальности. Любое сходство с реальными персонажами – следствие злого умысла.*

*Предположим, к Вам пришел медицинский эксперт и за чашкой кофе излил свою боль в таком формате: «Мы хотим провести исследование нашего прекрасного препарата великолепнозумаба в оптиконевромиелите. Нам нужно понимать, получится ли вообще провести это исследование, течение заболевания очень злое, и мы не знаем, с чем сравниться». Далее было что-то на медицинском, причем голосом, полным тоски и безысходности. Включив переводчик с медицинского на человеческий, Вы определили клиническую ситуацию и круг задач, от которых медицинский эксперт почти потерял сознание от переполнявшей его радости.*

*Итак. Планируется клиническое исследование для получения нового показания для препарата великолепнозумаб. Нозология – заболевание спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ). Основной исход – среднегодовая частота обострений (annualized relapse rate – ARR). Планируемый дизайн – проспективное когортное неконтролируемое исследование (однорукавное, т.к. орфанная нозология). Компаратор и период наблюдения для проведения скорректированного непрямого сравнения (СНС, или matching-adjusted indirect comparison – MAIC) без якоря определяли всем миром. Пусть будет инебилизумаб, горизонт оценки – 6 месяцев. Стат.гипотеза – неменьшая эффективность, эстиматор – incidence rate ratio (IRR), но вот никто не смог Вам сказать, какой же порог следует использовать для гипотезы неменьшей эффективности (non-inferiority margin). Так получилось, что запланирован набор ровно 100 пациентов (не меньше и не больше, пусть это будет условием задания). А вот сам список задач, стоящих перед Вами:*

* 1. *Предложить подход для определения порога неменьшей эффективности и представить рассчитанное с его использованием значение.*
  2. *Определить максимально допустимое число обострений в группе великолепнозумаба, при котором неменьшая эффективность по сравнению с инебилизумабом по ARR в 6 мес. с выбранным порогом неменьшей эффективности была бы доказана (вероятность ошибки I рода – 0,05).*

*Не переживайте, Вы не одни. Коллеги из отдела по-быстрому провели систематический поиск по всем правилам, и у Вас на руках есть датасет с выгрузкой РКИ с ЗОНСМ (файл task\_3.1.xlsx). Вы чувствуете, что он очень пригодится для решения обеих задач.*

*По условиям задания Вы уже собаку съели в СНС без якоря и вспомнили подходящую методологию для сравнения. Если бы у вас уже были результаты КИ по великолепнозумабу, вы бы взяли данные пациентов (individual participant data - IPD) из него, описательные статистики по различным характеристикам пациентов, получавшим препарат-компаратор, опубликованные в некоторой статье (см.файл task\_3.1.xlsx), и провели взвешивание популяции великолепнозумаба по средним значениям этих характеристик в популяции препарата-компаратора. Вы даже вспомнили про пакет R, который это все делает (мануал к нему лежит тут - task\_3.2.pdf). Потом бы вы рассчитали взвешенный ARR для получавших великолепнозумаб и IRR c доверительным интервалом (ДИ), чтобы сравнить его с ARR для препарата-компаратора.*

*Список параметров популяции, по которым необходимо провести взвешивание, вам определил медицинский эксперт: возраст, пол, балл по EDSS в начале исследования.*

*Но пока КИ только планируется, и вместо его результатов у вас есть только характеристики целевой популяции для этого КИ: средний возраст 35 лет (станд.откл. 1,24 года); 75% женщин; средний балл EDSS 2,2 (станд.откл. 0,2 балла). Предполагается, что количественные признаки имеют нормальное распределение, а возраст, пол и средний балл EDSS являются независимыми.*

*Минимально возможное число обострений в когорте пациентов за период наблюдения в предполагаемом КИ = 1. Исходите из предположения, что все пациенты в КИ будут получать великолепнозумаб не менее 6 мес.*

*Теперь дело за малым – смоделировать целое КИ 😉*

***В качестве ответа на задание нужно привести ответы на задачи с описанием их решения, а также приложить код****.* ***Датасет со сгенерированными данными пациентов нужно также приложить в виде ADSL-датасета (с расширением «.sas7bdat» и приложенной спецификацией).***

Задача 1: Порог неменьшей эффективности

Самый распространенный метод определения порога неменьшей эффективности - это метод сохранения доли эффекта компаратора. Поскольку данные о превосходстве инебилизумаба над плацебо доступны, прежде всего используем этот метод. Попробуем установить порог таким образом, чтобы великолепнозумаб сохранил 50% эффекта инебилизумаба, поскольку нет других указаний. Но использовать только стандартный метод расчета может быть слишком оптимистичным подходом, поэтому для проверки рассчитаем порог также методом M1 и далее будем использовать среднее двух значений.

Порог с сохранением 50% эффекта: 0.639

Порог М1: 0.605

NIM = 0.622

Задача 2: Максимально допустимое число обострений

ADSL датасет сгенерирован с учетом только указанных характеристик, прочие демографические и клинические данные пациентов на этом этапе не учитываются.

Для взвешивания MAIC использовались инструменты maic, WeightIt, ручная реализация, но поскольку все значения, которые необходимо балансировать, строго меньше целевого среднего, при заданных характеристиках популяции задача оптимизации не имеет решения. Можно было бы попытаться сгенерировать датасет с характеристиками пациентов, более близкими к целевым значениям или вручную добавить к существующему датасему виртуальных пацентов с характеристиками, близкими к целевым, но без консультации с коллегами я бы не рискнула этого делать.  
Поскольку взвешивание популяции великолепнозумаба по средним значениям целевых характеристик компаратора не удалось, определить максимально допустимое число обострений в группе великолепнозумаба, при котором неменьшая эффективность по сравнению с инебилизумабом по ARR в 6 мес. с выбранным порогом неменьшей эффективности была бы доказана, не представляется возможным.

P.S. Для симуляции КИ неменьшей эффективности великолепнозумаба я бы использовала инструмент AnyLogic.