

CLINICAL TRIALS RESEARCH



Gerasimos Chatzopoulos

Table of Contents

Question 1.....	3
MODEL 1.....	5
MODEL2.....	6
MODEL 3.....	7
MODEL 4.....	9
ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ	12
ΚΥΡΙΟ ΕΡΩΤΗΜΑ.....	13
QUESTION 2.....	15
ΕΞΗΓΗΣΗ.....	16
FIXED EFFECT ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	17
Ερώτημα:Υπάρχει Publication bias????	21
Εξήγηση funnel plot	22
QUESTION 3.....	23
ΕΞΗΓΗΣΗ.....	29
Περαιτέρω ερμηνείες	31
QUESTION 4.....	32
QUESTION 5.....	34
CASE STUDY.....	39
Part 1.....	40
RANDOM EFFECTS MODEL	43
MARGINAL MODEL.....	44
Part 2.....	47
Ανάλυση model 4.....	51
Ερμηνεία συντελεστών	52
ANOVA.....	53
EMMEANS.....	53
INTERVALS	55
HIST RANDOM EFFECTS.....	57
FITTED MODEL 4.....	58
MARGINAL MODELS.....	60
Part 3.....	64
Part 4.....	66

Question 1

The table below contains data from a 2×2 crossover experiment comparing two treatments (A is the test treatment and B is the reference) based on their AUC values of drug concentration in blood plasma. Nine patients received sequence AB and another nine received sequence BA. First, check for carryover and period effects. The main research question is whether there are differences between the two treatments.

Υποκείμενα	Ακολουθία AB		Υποκείμενα	Ακολουθία BA	
1	104	108	10	120	110
2	112	106	11	118	110
3	102	112	12	106	96
4	100	99	13	107	92
5	96	85	14	120	74
6	131	127	15	137	114
7	133	120	16	117	94
8	110	124	17	122	108
9	95	105	18	103	107

Απάντηση:

```
library(nlme)

seq=c("1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1",
,"2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2","2")
period=c("1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","2","2","2","2","2","2","2","2","2",
,"2","1","1","1","1","1","1","1","1","1","1","2","2","2","2","2","2","2","2","2")
trt=c("A","A","A","A","A","A","A","A","A","A","A","B","B","B","B","B","B","B","B","B",
,"B","B","B","B","B","B","B","A","A","A","A","A","A","A","A","A","A","A")
id=c("1","2","3","4","5","6","7","8","9","1","2","3","4","5","6","7","8","9",
,"10","11","12","13","14","15","16","17","18","10","11","12","13","14","15","16","17","18")
value=c(104,112,102,100,96,131,133,110,95,108,106,112,99,85,127,120,124,105,120,118,106,107,120,137,117,122,103,110,110,96,92,74,114,94,108,107)

abdat=data.frame(seq=seq,period=period,trt=trt,id=id,value=value)

abdat$seq=factor(abdat$seq) abdat$period=factor(abdat$period)
abdat$trt=factor(abdat$trt)
```

```
#model1
```

```
model1=lme(value~trt*period, random=~1|seq/id, method="ML", data=abdat)
```

Το πρώτο μοντέλο λέει ότι αν είμαι στο sequence 1 τότε το μοντέλο μας είναι

$$y_{ijk} = \text{fixed} + h_k + h_{ki} + e_{ijk}$$

$h_k \sim N(0, \sigma_{\text{seq}})$: How different are the sequences $h_{ki} \sim N(0, \sigma_{\text{id}}^2)$:

How different are the subjects within sequences

$e_{ijk} \sim N(0, \sigma_{\text{in}}^2)$ How Different Are Observations Within Subjects in Within Sequences

While if I'm in sequence 2 then

$$y_{ijk} = \text{fixed} + h_2 + h_{2i} + e_{ij2}$$

1. All the subjects of sequence 1 have the quantity y_1 in common, and this variability of the quantity shows us how different the subjects belonging to sequence 1 are
2. All the subjects of sequence 2 have the quantity y_2 in common, and this variability of the quantity shows us how different the subjects belonging to sequence 2 are
3. Y_{1i} is different for each subject and helps to see how different the 2 measurements of the subjects within sequence 1 are
4. Y_{2i} is different for each subject and helps to see how different the 2 measurements of the subjects within sequence 2 are

```
summary(model1)
```

MODEL 1

```
> summary(model1)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: abdat
      AIC      BIC    logLik
288.1104 299.1951 -137.0552

Random effects:
Formula: ~1 | seq
      (Intercept)
StdDev: 0.0004511029

Formula: ~1 | id %in% seq
      (Intercept) Residual
StdDev:      8.871163 7.980687

Fixed effects: value ~ trt * period
              value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 109.22222  4.218840 16 25.889159  0.0000
trtB         7.44444  5.966341 15  1.247740  0.2313
period2     -8.66667  5.966341 15 -1.452593  0.1669
trtB:period2  1.55556 10.513953 15  0.147952  0.8844
Correlation:
      (Intr) trtB  perid2
trtB      -0.707
period2   -0.707  0.776
trtB:period2 0.623 -0.881 -0.881

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.29170940 -0.41824692  0.06328195  0.45716770  1.45344318

Number of observations: 36
Number of Groups:
      seq id %in% seq
      2      18
```

*Στα random effects το StdDev είναι πρακτικά 0 οπότε μας λέει ότι δεν είναι πολύ διαφορετική μεταβλητότητα στα sequences μεταξύ τους

MODEL2

```
model2=lme(value~trt*period, random=~seq-1|id, method="ML", data=abdat)
```

Είναι ένα μοντέλο που έχει ένα effect για το sequence 1, ένα effect για το sequence 2 και ένα residual

$y_{ijk} = \text{fixed} + h_k + e_{ijk}$ (δεν έχω το random intercept)

$h_1 \sim N(0, \sigma_1^2)$: Το σ_1^2 Πόσο διαφορετικά είναι τα υποκείμενα στο sequence 1

$h_2 \sim N(0, \sigma_2^2)$: Το σ_2^2 Πόσο διαφορετικά είναι τα υποκείμενα στο sequence 2

$e_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2)$

```
summary(model2)
```

```
> summary(model2)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
  Data: abdat
      AIC      BIC    logLik
289.2494 301.9176 -136.6247

Random effects:
 Formula: ~seq - 1 | id
 Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
      StdDev   Corr
seq1    10.587088 seq1
seq2     6.731169  0
Residual  7.980687

Fixed effects: value ~ trt * period
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 109.22222  4.687454 17 23.300970  0.0000
trtB         7.44444  5.966341 15  1.247740  0.2313
period2      -8.66667  5.966341 15 -1.452593  0.1669
trtB:period2  1.55556 10.513953 15  0.147952  0.8844
Correlation:
      (Intr) trtB  perid2
trtB    -0.786
period2 -0.786  0.776
trtB:period2  0.730 -0.881 -0.881

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.47309123 -0.44088704  0.06249907  0.48186792  1.30973485

Number of observations: 36
Number of Groups: 18
```

MODEL 3

```
model3.1=lme(value~trt*period,random=list(id=pdIdent(~seq-1)),method="ML",data=abdat)
```

Μέσα στο subject έχω ένα random effect που οφείλεται στο sequence χωρίς σταθερά άρα έχω 2 διαφορετικά effects για το sequence

$$y_{ijk} = \text{fixed} + h_k + e_{ijk}$$

$$h_1 \sim N(0, \sigma_h^2)$$

$$h_2 \sim N(0, \sigma_h^2)$$

$$e_{ijk} \sim N(0, \sigma_e^2)$$

Πιο περιορισμένο από το μοντέλο 2 και τα σ_1^2 και σ_2^2 υπολογίζουμε να είναι τα ίδια σε αντίθεση με πριν

summary(model3.1)

```
> summary(model3.1)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: abdat
      AIC      BIC    logLik
286.1104 295.6115 -137.0552

Random effects:
Formula: ~seq - 1 | id
Structure: Multiple of an Identity
      seq1      seq2 Residual
StdDev: 8.871164 8.871164 7.980686

Fixed effects: value ~ trt * period
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 109.22222  4.218840 17 25.889159  0.0000
trtB         7.44444  5.966341 15  1.247740  0.2313
period2     -8.66667  5.966341 15 -1.452593  0.1669
trtB:period2  1.55556 10.513954 15  0.147952  0.8844
Correlation:
      (Intr) trtB   perid2
trtB      -0.707
period2   -0.707  0.776
trtB:period2 0.623 -0.881 -0.881

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.2917094 -0.4182469  0.0632820  0.4571676  1.4534433

Number of Observations: 36
Number of Groups: 18
```

Από τις διακυμάνσεις έχω βγάλει το random intercept ,έχω αφήσει το subject effect να εξαρτάται από τα 2 sequences και με την χρησιμοποίηση του pdIdent πετυχαίνω το covariance matrix των random effects να είναι ταυτοτικός πίνακας.Ακόμα τα 2 sequences effect θα έχουν την ίδια διακύμανση

Δηλαδή βλέπω ότι stddev του seq 1=stddev του seq2=8.87 όπως και περίμενα.

MODEL 4

```
model4.1=lme(value~trt*period, random=~1|id, method="ML", data=abdat) #no
```

ca.ov.e Ένα μοντέλο με ένα random intercept όπου το:

$y_{ik} = \text{fixed} + h_i + e_{ijk}$

$\eta_i \sim N(\mu_i, \sigma_\eta^2)$:Πόσο διαφορετικά είναι τα υποκείμενα μεταξύ τους

$e_{ijk} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2)$

```
summary(model4.1)
```

```
> summary(model4.1)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: abdat
      AIC      BIC    logLik
286.1104 295.6115 -137.0552

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:    8.871163 7.980687

Fixed effects: value ~ trt * period
              value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) 109.22222  4.218840 17 25.889160  0.0000
trtB         7.44444  5.966341 15  1.247740  0.2313
period2      -8.66667  5.966341 15 -1.452593  0.1669
trtB:period2  1.55556 10.513953 15  0.147952  0.8844
Correlation:
              (Intr) trtB   perid2
trtB          -0.707
period2       -0.707  0.776
trtB:period2  0.623 -0.881 -0.881

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-2.29170940 -0.41824692  0.06328195  0.45716770  1.45344318

Number of Observations: 36
Number of Groups: 18
```

Τώρα που έχω όλα τα μοντέλα θέλω να βρω πιο μοντέλο είναι πιο ικανοποιητικό, αυτό μπορώ να το δω με το AIC

```
AIC(model1,model2,model3.1,model4.1)
```

```
> AIC(model1,model2,model3.1,model4.1)
      df      AIC
model1    7 288.1104
model2    8 289.2494
model3.1   6 286.1104
model4.1   6 286.1104
```

Βλέπω ότι με βάση το AIC τα πιο ικανοποιητικά μοντέλα είναι τα model3+model4(πρακτικά είναι τα ίδια) ,αν και η διαφορά όλων είναι πολύ μικρή με βάση το AIC

Άρα ας πάρουμε το μοντέλο 4

$y_{ijk} = \text{fixed} + h_i + e_{ijk}$

Το κομμάτι (fixed) έχει ένα period effect, treatment effect και ένα carry over effect δηλαδή το μοντέλο συντάσσεται:

$y_{hkt} = \beta_0 + \beta_p Z_p + \beta_{tzt} + b_{i0z} p^{2t} + h_0 + e_{ijk}$

CARRY OVER EFFECT

1. Θα πρέπει να ελέγξουμε την υπόθεση- $H_0: B_{\text{carryover effect}} = 0$
 $H_1: B_{\text{carryover effect}} \neq 0$

PERIOD EFFECT

2. Θα πρέπει να ελέγξουμε την υπόθεση- $H_0: B_{\text{period effect}} = 0$
 $H_1: B_{\text{period effect}} \neq 0$

```
anova(model4.1)
```

```
> anova(model4.1)
      numDF denDF    F-value p-value
(Intercept)    1    17 1719.6533  <.0001
trt             1    15   8.4916  0.0107
period          1    15   7.8170  0.0136
trt:period      1    15   0.0219  0.8844
```

- Μπορούμε να δούμε ότι το P-value του $\text{trt:period} > 0.1$ οπότε δεν απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση σε επίπεδο σημαντικότητας 10%
- Οπότε τώρα μπορώ να τρέξω το παρακάτω μοντέλο έχοντας αφαιρέσει την αλληλεπίδραση

```
model4.2=lme (value~trt+period, random=~1|id, method="ML", data=abdat)

anova(model4.2)
```

```
> anova(model4.2)
```

	numDF	denDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	17	1770.9696	<.0001
trt	1	16	8.7569	0.0092
period	1	16	8.0613	0.0118

Παρατηρώ ότι $p\text{-value του period} = 0.01 < 0.05$ οπότε εδώ απορρίπτω την μηδενική υπόθεση σε επίπεδο σημαντικότητας 5%

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

- **BESTMODEL= MODEL 4.2**
- **CARRY OVER EFFECT=Υπάρχει carry over effect**
- **PERIOD EFFECT= Δεν υπάρχει period effect**

ΚΥΡΙΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Πρέπει αν δω άμα υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες(treatment effect)

Βλέπω ποια είναι τα όρια του CI με τα οποία θα κρίνουμε εάν το διάστημα εμπιστοσύνης που θα βγάλουμε θα βρίσκεται μέσα σε αυτό

Δηλαδή πρώτον θα φτιάξω αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης

$$(-0.2 \times \bar{y}_R, 0.25 \times \bar{y}_R)$$

Μετά θα φτιάξω ένα 90% διάστημα εμπιστοσύνης για την διαφορά των 2 μέσων των θεραπειών M1-M2 έτσι ώστε να δω άμα βρίσκεται μέσα στο παραπάνω διάστημα εμπιστοσύνης

```
Averagetrt=tapply(abdat$value,abdat[,c("trt")],mean)
```

```
Averagetrt
```

A	B
---	---

104.8889	113.1111
----------	----------

*Μεσος όρος για θεραπεία A και B

```
cIlower=-0.2*Averagetrt["A"]
```

```
cIupper
```

```
=0.25*Averagetrt["A"]
```

```
> cIlower
      A
-20.97778
> cIupper
      A
 26.22222
```

Άρα το reference CI είναι το [-20.977, 26.222]

Τώρα θέλω να φτιάξω αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης για την διαφορά των 2 μέσων

$$CI_1 = (L_1, U_1) = (\hat{y}_T - \hat{y}_R \pm t_{1-\alpha, n_1+m_2-2} \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}})$$

```
library(emmeans) model4.1CI=emmeans(model4.1, revpairwise~trt)
```

*Το revpairwise που χρησιμοποιώ μας δίνει την B-A διαφορά αντί για την A-B

```
difftrtCI=confint(model4.1CI, level=0.9) difftrtCI
```

```
> difftrtCI
```

```
$emmeans
```

trt	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
A	105	2.98	15	99.7	110
B	113	2.98	15	107.9	118

Results are averaged over the levels of: period
Degrees-of-freedom method: containment
Confidence level used: 0.9

```
$contrasts
```

contrast	estimate	SE	df	lower.CL	upper.CL
B - A	8.22	2.82	15	3.28	13.2

Results are averaged over the levels of: period
Degrees-of-freedom method: containment
Confidence level used: 0.9

Οπότε παίρνω ένα διάστημα εμπιστοσύνης [3.28 έως 13.2] και επειδή περιλαμβάνεται μέσα στο reference CI [-20.977, 26.222] που βρήκαμε προηγουμένως σημαίνει ότι σε επίπεδο σημαντικότητας 5% οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες και δεν έχουν διαφορά

QUESTION 2

Ερώτημα 2: Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από 11 έρευνες που ερευνούν την επίδραση της ασπιρίνης, διπυραμιδόλης, σουλφινπυραζόνης (control) ή συνδυασμού αυτών (treatment) σε αγγειακά γεγονότα όπως εμφράγματα και καρδιακές προσβολές (στον πίνακα φαίνεται ο αριθμός επεισοδίων επί του συνόλου των ασθενών που εξετάστηκαν σε κάθε ομάδα). Αφού κρίνετε την ετερογένεια μεταξύ των ερευνών, βρείτε μια κοινή εκτίμηση του λόγου odds εμφάνισης αγγειακών γεγονότων μεταξύ των ομάδων θεραπείας και control. Σχολιάστε.

Υπάρχουν ενδείξεις publication bias?

Δοκιμή	Θεραπεία	Control
Cardiff I	58/615	76/624
Cardiff II	129/847	185/878
Paris I	244/1620	77/406
Paris II	154/1563	218/1565
AMIS	395/2267	417/2257
CDP-A	88/758	110/771
GAMIS	39/317	49/309
ART	102/813	130/816
ARIS	38/365	57/362
Micristin	65/672	106/668
Rome	9/40	19/40

Απάντηση:

```
library(meta)
```

Δημιουργία παραπάνω δεδομένων στην R

```
study=c("Cardiff1","Cardiff2","Paris1","Paris2","AMIS","CDP-  
A","GAMIS","ART","ARIS","Micristin","Rome")  
epis.trt=c(58,129,244,154,395,88,39,102,38,65,9)  
total.trt=c(615,847,1620,1563,2267,758,317,813,365,672,40)  
epis.ctrl=c(76,185,77,218,417,110,49,130,57,106,19)  
total.ctrl=c(624,878,406,1565,2257,771,309,816,362,668,40)
```

```
aspi.dat=data.frame(study=study,epis.trt=epis.trt,total.trt=total.trt,epis.ct  
rl=epis.ctrl,total.ctrl=total.ctrl)
```

Θα διαλέξω ένα summary measure και θα πορευτώ με αυτό στην ανάλυσή μου. Διαφορετικά summary measures μπορεί να μας δώσουν και διαφορετικά αποτελέσματα το καθένα. Π.Χ ODDS RATION,RISK RATIO,RISK DIFFERENCE

Ας χρησιμοποιήσω το odds ratio(κατάλληλο για grouped binary data)

Επειδή έχουμε binary data θα χρησιμοποιήσω την εντολή <<metabin>>

```
mod2=metabin(epis.trt,total.trt,epis.ctrl,total.ctrl,studlab=study,sm="OR")
mod2
```

```
> mod2=metabin(epis.trt,total.trt,epis.ctrl,total.ctrl,studlab=study,sm="OR")
> mod2
Number of studies combined: k = 11
Number of observations: o = 18573
Number of events: e = 2765

              OR              95%-CI      z  p-value
Common effect model  0.7584 [0.6980; 0.8239] -6.54 < 0.0001
Random effects model 0.7323 [0.6550; 0.8188] -5.47 < 0.0001

Quantifying heterogeneity:
  tau^2 = 0.0115 [0.0000; 0.1016]; tau = 0.1074 [0.0000; 0.3187]
  I^2 = 36.8% [0.0%; 69.0%]; H = 1.26 [1.00; 1.79]

Test of heterogeneity:
      Q d.f. p-value
  15.84  10  0.1044

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
```

ΕΞΗΓΗΣΗ

- **Common effect model(fixed effects):OD=0.7584** είναι τα odds του event που μας ενδιαφέρει(επεισόδιο)στο treatment έναντι του control.Άρα είναι ο λόγος των επεισοδίων μεταξύ treatment και control
- **Random effect model(random effects):OD=0.7584**
- **Ta 2 p-values** στην ίδια γραμμή είναι αυτά που ελέγχουν ότι το **OR** είναι ίσο με 1,δηλαδή ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο treatments

FIXED EFFECT ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αν αποφασίζαμε να κάνουμε fixed effects με μετ-ανάλυση η εκτίμηση θ καπέλο θα ήταν 0.7584, το οποίο σημαίνει ότι το odds της πιθανότητας επεισοδίου όταν δεχτεί κάποιος θεραπεία είναι $1 - 0.758 = 24,2\%$ μικρότερο από το αντίστοιχο odds της πιθανότητας επεισοδίου όταν κάποιος πάρει control και έχουμε ένα διάστημα εμπιστοσύνης $[0.698, 0.8239]$ και αυτό το p-value απορρίπτει την μηδενική υπόθεση ότι δηλαδή $H_0: \theta = 1$ επειδή $p\text{-val} < 0.05 < 0.001..$

Ακόμα βλέπουμε η εκτίμηση του $\tau^2 = 0.0115$ (η default εκτίμηση σε μία Meta-analysis είναι η REML) επειδή είναι πολύ μικρή μάλλον μας υποδεικνύεται ότι θα ήταν καλύτερα μία fixed effects προσέγγιση. Ένα άλλο στοιχείο που μας υποδεικνύει fixed effects μοντέλο είναι το $I^2 = 36.8\%$ μία τέτοια τιμή μας σημαίνει ότι υπάρχει ομοιογένεια. Εμπειρικά με τιμές $60\% +$ θα υπήρχε έντονη ανομοιογένεια. Ένα ακόμα στοιχείο είναι το $H = 1.26$ και επειδή είναι και αυτό κοντά στο 1 δηλώνει και αυτό ανομοιογένεια

Ακόμα το test of heterogeneity ελέγχει την υπόθεση $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_{11} = \theta$ με $p\text{-value} = 0.1044$ όπου είναι οριακά μεγαλύτερο του $\alpha = 0.1$ το οποίο δεν απορρίπτει την μηδενική υπόθεση της ομοιογένειας

$Q = 15.84$ είναι η scaled deviance

Απ'όλα τα παραπάνω καταλήγουμε ότι υπάρχει ομοιογένεια (όχι όμως με απόλυτη βεβαιότητα) οπότε θα περιοριστούμε σε fixed effects ανάλυση

SUMMARY MOD2

```
summary(mod2)
```

```
> summary(mod2)
```

	OR	95%-CI	%w(common)	%w(random)
Cardiff1	0.7508	[0.5230; 1.0778]	5.3	7.1
Cardiff2	0.6730	[0.5253; 0.8623]	12.0	11.8
Paris1	0.7577	[0.5709; 1.0055]	8.1	10.0
Paris2	0.6753	[0.5423; 0.8410]	15.3	13.5
AMIS	0.9311	[0.7998; 1.0838]	26.9	18.5
CDP-A	0.7893	[0.5846; 1.0656]	7.5	9.3
GAMIS	0.7444	[0.4731; 1.1713]	3.4	5.0
ART	0.7570	[0.5723; 1.0013]	8.8	10.2
ARIS	0.6218	[0.4008; 0.9646]	4.0	5.3
Micristin	0.5677	[0.4084; 0.7892]	7.5	8.2
Rome	0.3209	[0.1220; 0.8443]	1.1	1.3

Number of studies combined: k = 11
Number of observations: o = 18573
Number of events: e = 2765

	OR	95%-CI	z	p-value
Common effect model	0.7584	[0.6980; 0.8239]	-6.54	< 0.0001
Random effects model	0.7323	[0.6550; 0.8188]	-5.47	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
tau² = 0.0115 [0.0000; 0.1016]; tau = 0.1074 [0.0000; 0.3187]
I² = 36.8% [0.0%; 69.0%]; H = 1.26 [1.00; 1.79]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
15.84 10 0.1044

Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- O-Profile method for confidence interval of tau² and tau

Τα επιμέρους odds ratios μπορούμε να τα ερμηνεύσουμε όπως ακριβώς κάναμε πιο πάνω

- π.χ. για την μελέτη **Cardiff1** η πιθανότητα επεισοδίου όταν δεχτεί κάποιος θεραπεία είναι $1 - 0.7508 = 24,92\%$ μικρότερο από το αντίστοιχο odds της πιθανότητας επεισοδίου όταν κάποιος πάρει control και τα λοιπά για τους υπόλοιπους

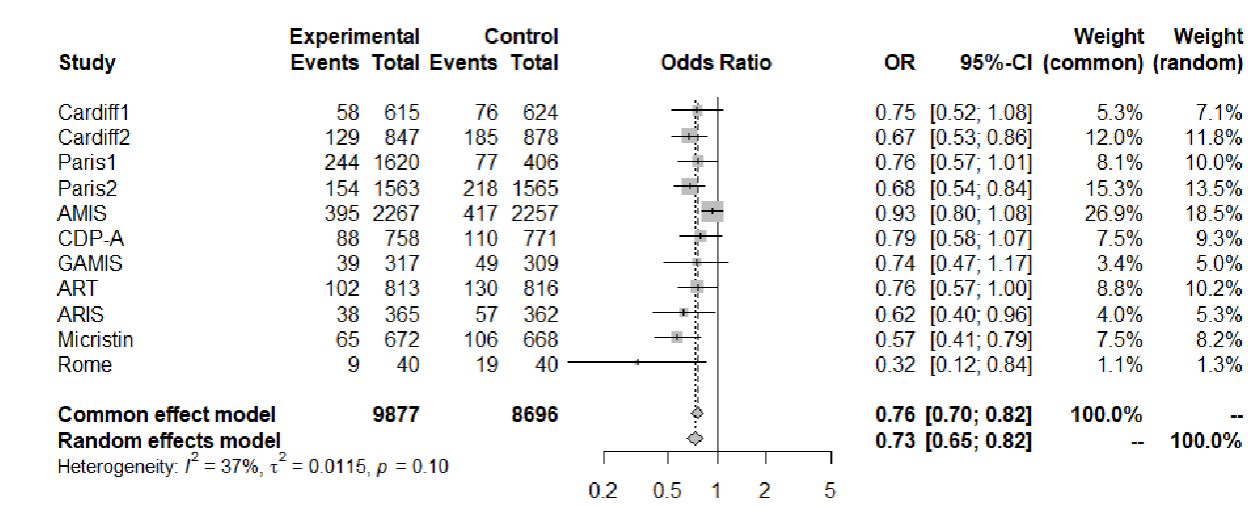
Κάποιες άλλες παρατηρήσεις

- π.χ. η Cardiff2 δεν περιέχει το 1 στο CI της και να το περιέχει η Cardiff1 αλλά στην ουσία αυτές οι διαφοροποιήσεις δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά σε όλες τις μελέτες σαν σύνολο

Επιπροσθέτως τα W είναι τα βάρη που συμβάλει κάθε μελέτη για τον σχηματισμό του τελικού Θ καπέλου μας όπου άμα τα προσθέσουμε όλα θα μας δώσουν άθροισμα 100%

- Πιο συγκεκριμένα η AMIS βλέπουμε να συνεισφέρει με το μεγαλύτερο ποσοστό 27%. Αυτό συμβαίνει επειδή όσο πιο μικρή είναι η διακύμανση του odds ratio τόσο πιο μεγάλο είναι το W άρα με βάση αυτό το διάστημα εμπιστοσύνης που παίρνουμε από την AMIS θα πρέπει να είναι το μικρότερο δυνατό (σε εύρος) σε σχέση με τα υπόλοιπα όπου και ισχύει!!

forest (mod2)



Εδώ τα πάντα είναι τα ίδια αλλά με αυτήν την εντολή κερδίζουμε την πρόσθεση του μεσαίου διαγράμματος όπου βλέπουμε με μεγαλύτερη ευκολία και συνοπτικά τα διαστήματα CI και τα odds ratios της κάθε μελέτης. Ακόμα βλέπουμε ξεκάθαρα ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης στο μεσαίο διάγραμμα έχουνε πολλά κοινά σημεία που δηλώνει ομοιογένεια

*άμα δεν είχαμε πολλά κοινά σημεία στα CI των μελετών θα είχαμε ένδειξη ετερογένειας.

```
mod3=metabin(epis.trt,total.trt,epis.ctrl,total.ctrl,studlab=study,sm="OR",prediction=T)

summary(mod3)
```

```
> summary(mod3)
```

	OR	95%-CI
Cardiff1	0.7508	[0.5230; 1.0778]
Cardiff2	0.6730	[0.5253; 0.8623]
Paris1	0.7577	[0.5709; 1.0055]
Paris2	0.6753	[0.5423; 0.8410]
AMIS	0.9311	[0.7998; 1.0838]
CDP-A	0.7893	[0.5846; 1.0656]
GAMIS	0.7444	[0.4731; 1.1713]
ART	0.7570	[0.5723; 1.0013]
ARIS	0.6218	[0.4008; 0.9646]
Micristin	0.5677	[0.4084; 0.7892]
Rome	0.3209	[0.1220; 0.8443]

	%w(common)	%w(random)
Cardiff1	5.3	7.1
Cardiff2	12.0	11.8
Paris1	8.1	10.0
Paris2	15.3	13.5
AMIS	26.9	18.5
CDP-A	7.5	9.3
GAMIS	3.4	5.0
ART	8.8	10.2
ARIS	4.0	5.3
Micristin	7.5	8.2
Rome	1.1	1.3

Number of studies combined: k = 11
Number of observations: o = 18573
Number of events: e = 2765

	OR
Common effect model	0.7584
Random effects model	0.7323

	95%-CI
Common effect model	[0.6980; 0.8239]
Random effects model	[0.6550; 0.8188]

	z	p-value
Common effect model	-6.54	< 0.0001
Random effects model	-5.47	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:
 $\tau^2 = 0.0115$ [0.0000; 0.1016]; $\tau = 0.1074$ [0.0000; 0.3187]
 $I^2 = 36.8\%$ [0.0%; 69.0%]; $H = 1.26$ [1.00; 1.79]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
15.84 10 0.1044

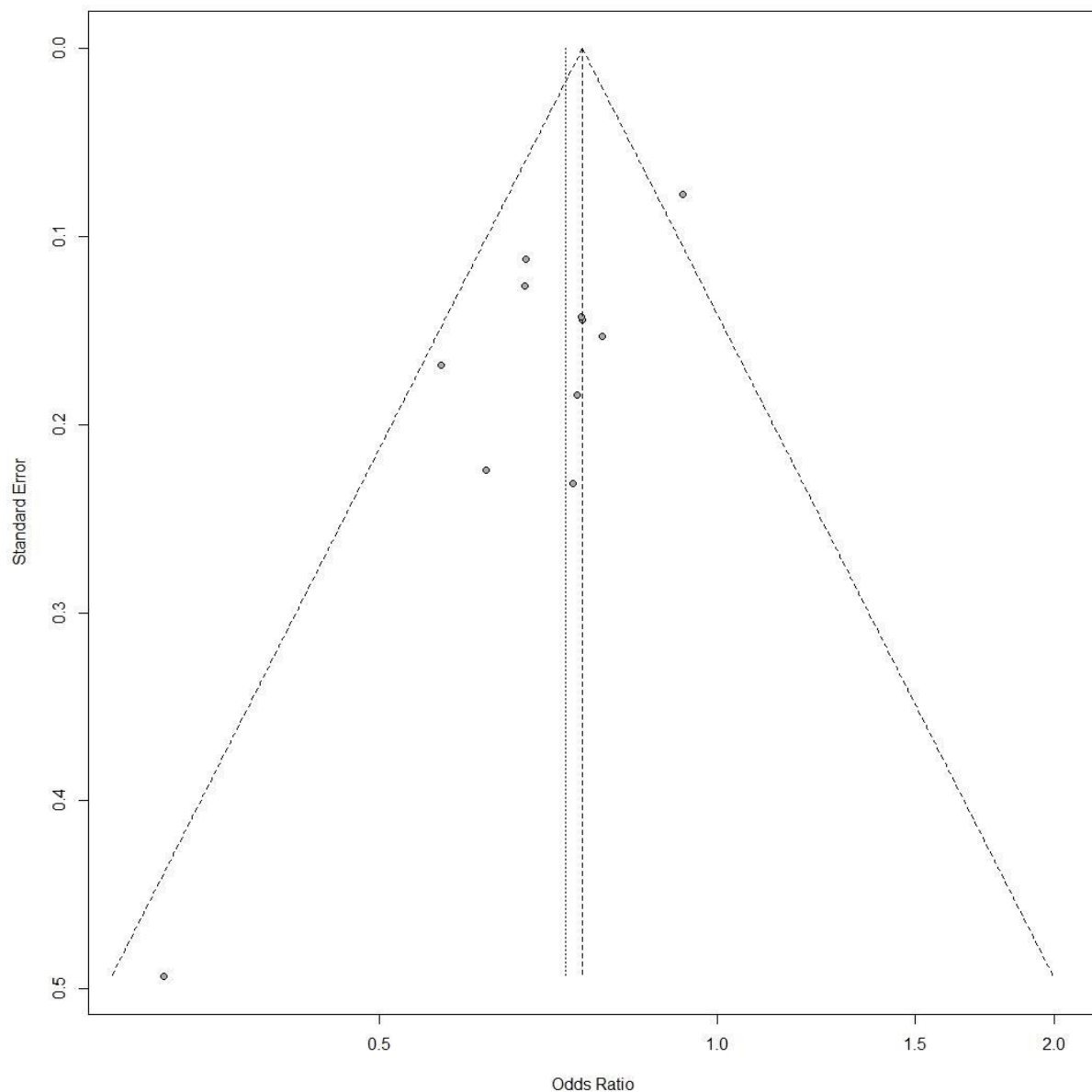
Details on meta-analytical method:
- Mantel-Haenszel method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2
- Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ

Εδώ επιπροσθέτως λαμβάνεται υπόψη και η εκτίμηση του T^2 για αυτό και τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι πιο μεγάλα από πριν. Στην ουσία είναι ένα νέο διάστημα εμπιστοσύνης (μία καινούργια τιμή) μίας νέας έρευνας όπου θα ενσωματωθεί στις ήδη υπάρχουσες

Ερώτημα: Υπάρχει Publication bias???

Μπορούμε αν το απαντήσουμε με ένα funnel plot

```
funnel(mod2)
```



Εξήγηση funnel plot

- Εδώ μπορούμε να δούμε πόσο κοντά είναι οι τιμές των odds ratio στην εκτίμηση του θ καπελάκι.
- Το τρίγωνο δηλώνει το εύρος των τιμών που περιμένουμε αν δεν υπάρχουν προβλήματα στην πορεία δηλαδή αν υπάρχει ανεξαρτησία από το standard error.
- Περιμένουμε σε μεγάλες και μικρές μελέτες να δίνουν ίδιες τιμές πάνω κάτω για τα standard errors.
- Εδώ μικρά standard errors δίνουν και μικρότερες τιμές εκτίμησης για το odds ratio ενώ όσο μεγαλώνει το standard error το odds ratio δείχνει να μεγαλώνει, αυτό σημαίνει ότι φαίνεται να υπάρχει μία σύνδεση μεταξύ των δύο άρα **πιθανόν να υπάρχει publication bias πιθανόν το δείγμα να μην είναι τόσο καλό και η μετ-ανάλυση δείχνει αυτή να μην είναι τόσο καλή επειδή πιθανόν να υπάρχει publication bias**

QUESTION 3

Ερώτημα 3: Τα δεδομένα αναφέρονται σε μία δοκιμή η οποία συγκρίνει ένα νέο φάρμακο με ένα τυπικό για τη θεραπεία 340 ασθενών από κατάθλιψη. Τα υποκείμενα είχαν ταξινομηθεί σε δύο ομάδες διάγνωσης σύμφωνα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (ήπια, βαριά). Σε κάθε μία από τις δύο αυτές ομάδες οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο θεραπείες. Μετά από 1 εβδομάδα και 2 εβδομάδες θεραπείας η κατάσταση κατάθλιψης κάθε ασθενούς καταχωρήθηκε ως κανονική (N) ή μη κανονική (A). Τα δεδομένα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

	Ηπια διάγνωση		Βαριά διάγνωση	
Απόκριση στους 2 χρόνους	Τυπικό φάρμακο	Νέο φάρμακο	Τυπικό φάρμακο	Νέο φάρμακο
NN	29	31	4	9
NA	12	6	17	7
AN	18	24	24	36
AA	21	9	55	38

Μας ενδιαφέρει η πιθανότητα κανονικής κατάστασης κατάθλιψης. Εισάγετε τα δεδομένα σαν να είναι δίτιμα δεδομένα που έχουν παρατηρηθεί σε δύο χρονικές στιγμές μαζί με δύο βοηθητικές μεταβλητές «διάγνωση» και «φάρμακο».

Τα ερευνητικά ερωτήματα είναι: Υπάρχει αλλαγή στην πιθανότητα κανονικής κατάθλιψης με την πάροδο του χρόνου? Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φαρμάκων στην πιθανότητα αυτή? Οι διαφορές αυτές εξαρτώνται από το χρόνο? Η αρχική διάγνωση επηρεάζει τη θεραπεία με κάποιο τρόπο?

Απάντηση:

Σχεδιασμός δεδομένων για να περαστούν στην R(θα υπάρχει και πιο εύκολος τρόπος)

```
id<-rep(1:340,each=2)

v1<-rep(1:2,times=c(58,62)) v2<-rep(1:2,times=c(24,12)) v3<-
rep(1:2,times=c(36,48)) v4<-rep(1:2,times=c(42,18)) v5<-
rep(1:2,times=c(8,18)) v6<-rep(1:2,times=c(34,14)) v7<-
rep(1:2,times=c(48,72)) v8<-rep(1:2,times=c(110,76))

treat<-c(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8)

#με 2 είναι το νέο φάρμακο και 1 το τυπικό time<- rep(1:2, 340)

diaggroup<-rep(c("mild","severe"),times=c(300,380)) res.timleft1<-
rep(c("N"),times=120)
```

```
res.timleft2.1<-rep(c("N","A"),12)
res.timleft2.2<-rep(c("N","A"),6)
res.timleft3.1<-rep(c("A","N"),18)
res.timleft3.2<-rep(c("A","N"),24) res.timleft4<-rep(c("A"),times=60)
res.timright1<-rep(c("N"),times=26) res.timright2.1<-rep(c("N","A"),17)
res.timright2.2<-rep(c("N","A"),7)
res.timright3.1<-rep(c("A","N"),24)
res.timright3.2<-rep(c("A","N"),36) res.timright4<-rep(c("A"),times=186)
result.tim<-
c(res.timleftt1,res.timleft2.1,res.timleft2.2,res.timleft3.1,res.timleft3.2,
res.timleft4,res.timright1,
res.timright2.1,res.timright2.2,res.timright3.1,res.timright3.2,res.timright4)
depression=data.frame(id=id,treatment=treat,time=time,diagnosisgroup=diaggroup,
result.per.per iod=result.tim)
```

Ας δούμε πως δαίνονται τα δεδομένα μας

[illegible]

View (depression)

	id	treatment	time	diagnosisgroup	result.per.period
654	327	2	2	severe	A
655	328	2	1	severe	A
656	328	2	2	severe	A
657	329	2	1	severe	A
658	329	2	2	severe	A
659	330	2	1	severe	A
660	330	2	2	severe	A
661	331	2	1	severe	A
662	331	2	2	severe	A
663	332	2	1	severe	A
664	332	2	2	severe	A
665	333	2	1	severe	A
666	333	2	2	severe	A
667	334	2	1	severe	A
668	334	2	2	severe	A
669	335	2	1	severe	A
670	335	2	2	severe	A
671	336	2	1	severe	A
672	336	2	2	severe	A
673	337	2	1	severe	A
674	337	2	2	severe	A
675	338	2	1	severe	A
676	338	2	2	severe	A
677	339	2	1	severe	A
678	339	2	2	severe	A
679	340	2	1	severe	A
680	340	2	2	severe	A

*Οι παρατηρήσεις είναι για το ίδιο υποκείμενο σε 2 διαφορετικές στιγμές οπότε θεωρώ τις παρατηρήσεις εξαρτημένες

```
depression$treatment=as.factor(depression$treatment)
depression$diagnosisgroup=as.factor(depression$diagnosisgroup)

table<-with(depression,ftable(treatment,time,result.per.period)) table
```

```
> table
      result.per.period   A   N
treatment time
1         1             118  62
          2             105  75
2         1             107  53
          2              60 100
```

Κατατάσσει το result που θέλουμε (N,A) σύμφωνα με την θεραπεία και την χρονική περίοδο

```
prop.table(table,1)
```

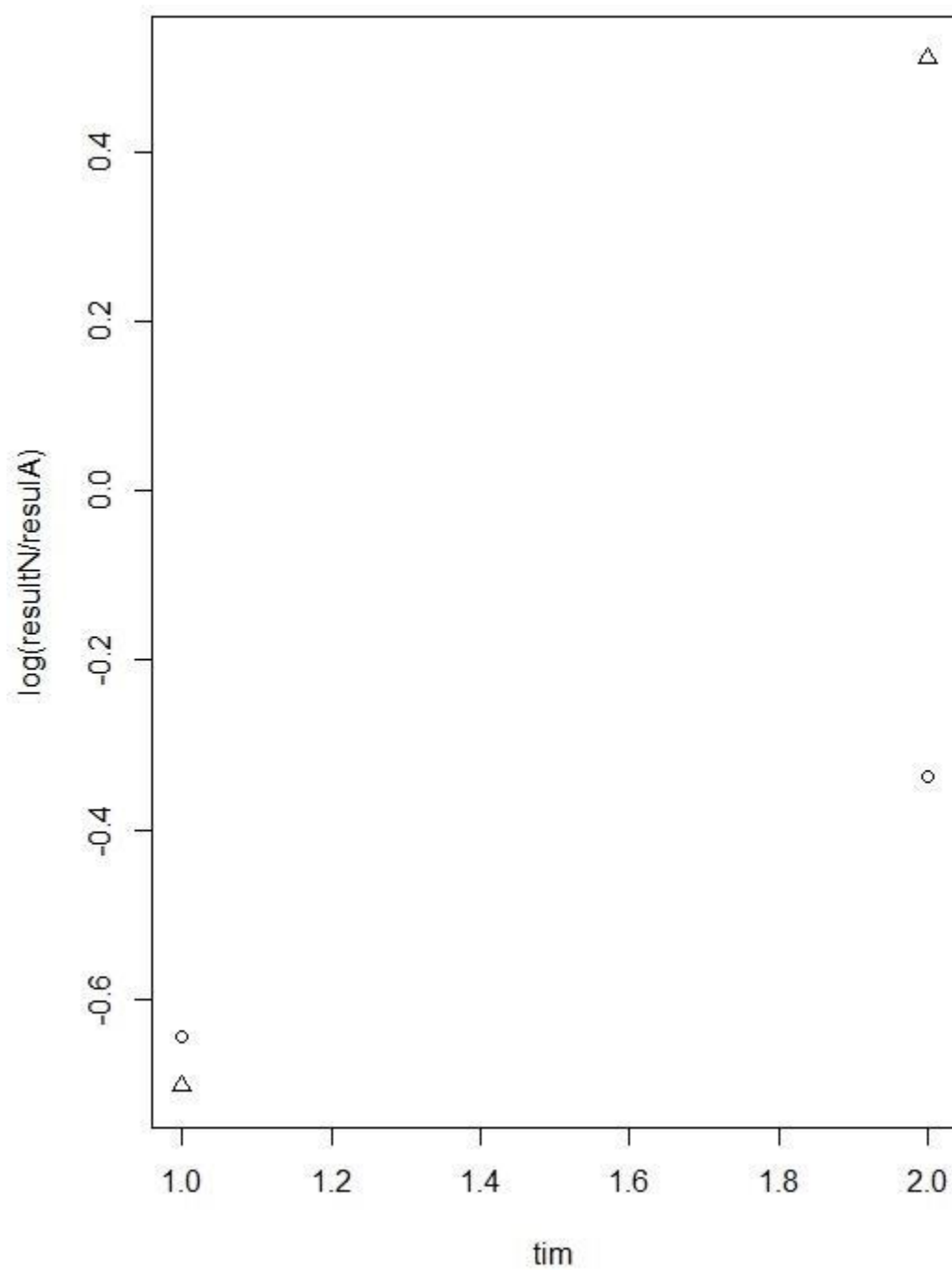
```
> prop.table(table,1)
      result.per.period           A           N
treatment time
1         1             0.6555556 0.3444444
          2             0.5833333 0.4166667
2         1             0.6687500 0.3312500
          2             0.3750000 0.6250000
```

*Εδώ βλέπουμε την κατανομή των 2 results σε κάθε γραμμή

- ❖ π.χ. για το φάρμακο 1 την χρονική περίοδο 1 έχουμε 65,5% μη κανονική κατάσταση θλίψης και 34,5 κανονική
- ❖ Ενώ όταν πάμε στο φάρμακο 2(καινούργιο) και αφήνουμε να περάσει λίγο χρονικό διάστημα δηλαδή πάμε στο time 2 βλέπουμε η αναλογία να αλλάζει σε 37,5% για A και 62,5% για N,
- ❖ Οπότε μία πρώτη εντύπωση είναι ότι το καινούργιο φάρμακο λειτουργεί καλύτερα από το παλιό όσο περισσότερο περνάει ο χρόνος

```
ttable=data.frame(resultN=table[,2],resultA=table[,1],med=factor(rep(1:2,each=
2)),tim=rep(1:2,2))
```

```
with(ttable,plot(tim,log(resultN/resultA),pch=as.integer(med)))
```



*Το ποσοστό επιτυχίας N έναντι στο χρόνο και για τα 2 φάρμακα, Στην ουσία οπτικοποιώ τα ποσοστά του prop.table από πριν

Θέλω να κάνω υποθέσεις για το μέσο και για την συν-διακύμανση

*Πριν το τρέξω το μοντέλο μου για την ανάλυση πρέπει να αλλάξω την ονομασία των μεταβλητών N και A σε 0 και 1. Επιπροσθέτως πρέπει να τα μετατρέψω σε numeric

```
depression[depression == "N"]<- 1 depression[depression == "A"]<- 0  
depression$result.per.period=as.numeric(depression$result.per.period)
```

```
library(geepack)  
  
modeldepr<-  
geeglm(result.per.period~treatment+time+diagnosisgroup+treatment:time,id=id,family=binomial  
,corstr="exchangeable",data=depression) summary(modeldepr)
```

Το μοντέλο που βάζω δημιουργώ είναι με επίδραση της θεραπείας, του χρόνου, του group (mild,severe), του diagnosis group και του treatment time

```
> modeldepr<-geeglm(result.per.period~treatment+time+diagnosisgroup+treatment:  
="exchangeable",data=depression)  
> summary(modeldepr)
```

```
Call:  
geeglm(formula = result.per.period ~ treatment + time + diagnosisgroup +  
treatment:time, family = binomial, data = depression, id = id,  
corstr = "exchangeable")
```

Coefficients:

	Estimate	Std. err	wald	Pr(> w)	
(Intercept)	-0.283	0.367	0.60	0.4404	
treatment2	-1.071	0.518	4.27	0.0388	*
time	0.344	0.222	2.39	0.1221	
diagnosisgroupsevere	-1.397	0.178	61.70	4e-15	***
treatment2:time	1.016	0.324	9.86	0.0017	**

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation structure = exchangeable

Estimated Scale Parameters:

	Estimate	Std. err
(Intercept)	0.999	0.0526

Link = identity

Estimated Correlation Parameters:

	Estimate	Std. err
alpha	0.0708	0.0528

Number of clusters: 340 Maximum cluster size: 2

ΕΞΗΓΗΣΗ

- ✓ Η αλληλεπίδραση treatment:time είναι στατιστικά σημαντική επειδή $p\text{-val}=0.0017<0.05$
- ✓ Η εκτίμηση του scale parameter είναι 0.99(του ϕ δηλαδή)
- ✓ Η εκτίμηση του correlation parameter είναι 0.07 όπου είναι πολύ μικρό όμως έχει και πολύ μικρό standard error=0.05 αλλά επειδή είναι το correlation parameter είναι πολύ κοντά στο 0 αυτό μας υποδεικνύει ότι τα δεδομένα είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους άρα δεν υπάρχει εξάρτηση
- ✓ Το p-val της μεταβλητής diagnosisgroup (mild η severe) δηλώνει ότι είναι στατιστικά σημαντική οπότε επηρεάζει την Y μεταβλητή μας results(N,A)

Περιμένω παρόμοια αποτελέσματα με ένα glm μοντέλο

```
modeldepresglm<-  
glm(result.per.period~treatment+time+diagnosisgroup+treatment:time,family=binomial,data=depression)  
  
summary(modeldepresglm)
```

```
> summary(modeldepresglm)
```

Call:

```
glm(formula = result.per.period ~ treatment + time + diagnosisgroup  
     treatment:time, family = binomial, data = depression)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.784	-0.794	-0.666	1.152	1.797

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.284	0.374	-0.76	0.4480
treatment2	-1.070	0.540	-1.98	0.0474 *
time	0.344	0.231	1.49	0.1360
diagnosisgroupsevere	-1.397	0.171	-8.17	3.1e-16 ***
treatment2:time	1.015	0.339	3.00	0.0027 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 927.92 on 679 degrees of freedom
Residual deviance: 819.88 on 675 degrees of freedom
AIC: 829.9

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Τέλος θα μπορούσα για να δώσω μία εκτίμηση των παραμέτρων να χρησιμοποιήσω την ακόλουθη εντολή

```
library(emmeans)

emmeans(modeldepr, pairwise~treatment|time, at=list(time=c(1,2)), type="response")
```

```
> library(emmeans)
> emmeans(modeldepr, pairwise~treatment|time, at=list(time=c(1,2)), type="response")
$emmeans
time = 1:
  treatment  prob  SE  df asymp.LCL asymp.UCL
1          0.346 0.0374 Inf      0.276    0.422
2          0.333 0.0386 Inf      0.262    0.413

time = 2:
  treatment  prob  SE  df asymp.LCL asymp.UCL
1          0.427 0.0396 Inf      0.352    0.506
2          0.661 0.0395 Inf      0.580    0.733
```

Results are averaged over the levels of: diagnosisgroup
Covariance estimate used: vbeta
Confidence level used: 0.95
Intervals are back-transformed from the logit scale

```
$contrasts
time = 1:
  contrast          odds.ratio    SE  df null z.ratio p.value
treatment1 / treatment2      1.056 0.2536 Inf    1  0.230  0.8200

time = 2:
  contrast          odds.ratio    SE  df null z.ratio p.value
treatment1 / treatment2      0.382 0.0907 Inf    1 -4.050 <.0001
```

Results are averaged over the levels of: diagnosisgroup
Tests are performed on the log odds ratio scale

Εδώ συγκρίνω τις 2 θεραπείες σε κάθε μία χρονική στιγμή λαμβάνοντας υπόψη το μοντέλο που φτιάξαμε

- Ο χρόνος εδώ είναι covariate
- Την χρονική στιγμή 1 η πιθανότητα επιτυχίας με την θεραπεία 1(παλιό φάρμακο) είναι 34,6%
- Την χρονική στιγμή 1 η πιθανότητα επιτυχίας με την θεραπεία 2(νέο φάρμακο) είναι 33,3%
- Την χρονική στιγμή 2 η πιθανότητα επιτυχίας με την θεραπεία 1(παλιό φάρμακο) είναι 42,7%
- Την χρονική στιγμή 2 η πιθανότητα επιτυχίας με την θεραπεία 2(νέο φάρμακο) είναι 66,1%

Περαιτέρω ερμηνείες

- Παρατηρούμε όπως και στην αρχή ότι με την πάροδο του χρόνου το νέο φάρμακο λειτουργεί καλύτερα από το παλιό
- Ακόμα την χρονική στιγμή 1 το odds ratio μεταξύ των 2 φαρμάκων είναι κοντά στο 1.05 με $p\text{-val}=82\%$ άρα στον χρόνο 1 δεν υπάρχει σημαντική στατιστική στα odds της εμφάνιση του γεγονότος που θέλουμε μεταξύ και των 2 φαρμάκων. Άρα στο χρόνο 1 και με τις δύο θεραπείες έχουν την ίδια πιθανότητα να εμφανίσουν το event που εξετάζουμε
- Την χρονική στιγμή 2 τα odds ratio μεταξύ των φαρμάκων είναι 0.382 με $p\text{-val}=0<0.05$ άρα στον χρόνο 2 υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα odds ratio μεταξύ των δύο φαρμάκων. Οπότε το φάρμακο 2 έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει θετικό αποτέλεσμα από το τυπικό φάρμακο την χρονική στιγμή 2
- Το 0.382 σημαίνει: όταν στο χρόνο 2 το θ καπέλο είναι 0.382, η πιθανότητα εμφάνισης του event που θέλουμε όταν παίρνω το τυπικό φάρμακο είναι κατά 62% μικρότερη από ότι αν έπαιρνα το φάρμακο 2(καινούργιο) την χρονική στιγμή 2

QUESTION 4

Ερώτημα 4: Τυχαιοποιήστε 36 ασθενείς σε 3 θεραπείες με equal allocation χρησιμοποιώντας permuted block τυχαιοποίηση και επιλέγοντας με ίση πιθανότητα ανάμεσα σε blocks μεγέθους 3 και 6.

Απάντηση:

```
library(randomizeR) N=36
```

```
K=3
```

```
rb=c(3,6) grp=c("drug1","drug2","drug3")
```

```
PerBl=rpbrPar(N,K,rb=rb,groups=grp) PerBl
```

```
PR=genSeq(PerBl) PR
```

```
> PerBl
```

```
Object of class "rpbrPar"
```

```
design = RPBR(3,6)
```

```
rb = 3 6
```

```
filledBlock = FALSE
```

```
N = 36
```

```
K = 3
```

```
groups = drug1 drug2 drug3
```

```
> PR=genSeq(PerBl)
```

```
> PR
```

```
Object of class "rRpbrSeq"
```

```
design = RPBR(3,6)
```

```
rb = 3 6
```

```
filledBlock = FALSE
```

```
seed = 1633253664
```

```
N = 36
```

```
K = 3
```

```
ratio = 1 1 1
```

```
groups = drug1 drug2 drug3
```

```
RandomizationSeqs BlockConst
```

```
drug2 drug3 drug1 drug3 drug1 drug3 drug2 drug2 ... 3 6 6 3 6 ...
```

```
getRandList(PR)
```

```
> getRandList(PR)
```

```
 [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12]  
[1,] "drug2" "drug3" "drug1" "drug3" "drug1" "drug3" "drug2" "drug2" "drug1" "drug2" "drug1" "drug2"  
 [,25] [,26] [,27] [,28] [,29] [,30] [,31] [,32] [,33] [,34] [,35] [,36]  
[1,] "drug1" "drug3" "drug3" "drug2" "drug1" "drug2" "drug1" "drug2" "drug3" "drug1" "drug2" "drug3"
```


Αυτή θα είναι η τυχαίΟποίηση του δείγματός μας

QUESTION 5

Ερώτημα 5: Βρείτε τα κατάλληλα μεγέθη δειγμάτων στις παρακάτω υποθετικές κλινικές δοκιμές.

- Εστω ότι θέλουμε να σχεδιάσουμε μια κλινική δοκιμή στην οποία θα συγκριθεί ένα φάρμακο έναντι placebo. Ο πρωτεύων στόχος είναι μια συνεχής μεταβλητή της οποίας όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή τόσο καλύτερη είναι η απόδοση ενός φάρμακου. Βρείτε το μέγεθος δείγματος που πρέπει να έχει η κλινική δοκιμή έτσι ώστε αν θεωρήσουμε ότι $\mu_{\text{placebo}}=43$, να μπορέσουμε να διακρίνουμε ότι $\mu_{\text{φάρμακο}}=48$ σε δίπλευρο έλεγχο με ισχύ 90% σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Θεωρήστε ότι $\sigma^2=36$ και ότι θέλουμε ίσο μέγεθος δείγματος και στις δύο ομάδες.

```
n.ttest(power=0.9,alpha=0.05,mean.diff=5,sd1=6,sd2=6,k=1,design="unpaired",fr  
action="balanced",variance="equal")
```

```
> n.ttest(power=0.9,alpha=0.05,  
$`Total sample size`  
[1] 64  
  
$`sample size group 1`  
[1] 32  
  
$`sample size group 2`  
[1] 32
```

Ολοκληρωμένη απάντηση

Για να διακρίνω μία μέση διαφορά $48-43=5$ μονάδων σε ισχύ 90%,σε δίπλευρο έλεγχο σε επίπεδο σημαντικότητας = 5% και $\sigma^2=36$ θα χρειαστώ 64 άτομα στο σύνολο με 32 άτομα κατανεμημένα σε κάθε group θεραπείας

Θα μπορούσα να χρησιμοποιήσω και την εντολή:

```
power.t.test(delta=5,sd=6,sig.level=0.05,power=0.9,type="two.sample",alternat  
ive="two.sided")
```

*32 άτομα ίδιο αποτέλεσμα δηλαδή. Η πρώτη εντολή είναι λίγο πιο περιορισμένη

- Στο παραπάνω ερώτημα θεωρήστε το προτεινόμενο μέγεθος δείγματος εξαρτώμενο από την τυπική απόκλιση της μέτρησης. Λαμβάνοντας ένα δίκτυο τιμών για την τυπική απόκλιση της μέτρησης από το 4 έως το 16 με βήμα 1, πως αλλάζει το προτεινόμενο μέγεθος δείγματος όσο αυξάνει η τυπική απόκλιση της μέτρησης? Γιατί κατά τη γνώμη σας συμβαίνει αυτό?

```
> n.ttest(power=0.9,alpha=0.05,mean.diff=5,sd1=4,sd2=4,k=1,design="unpaired",fraction="balanced",variance="equal")
$`Total sample size`
[1] 30

$`sample size group 1`
[1] 15

$`sample size group 2`
[1] 15

>
> n.ttest(power=0.9,alpha=0.05,mean.diff=5,sd1=5,sd2=5,k=1,design="unpaired",fraction="balanced",variance="equal")
$`Total sample size`
[1] 46

$`sample size group 1`
[1] 23

$`sample size group 2`
[1] 23

>
> n.ttest(power=0.9,alpha=0.05,mean.diff=5,sd1=16,sd2=16,k=1,design="unpaired",fraction="balanced",variance="equal")
$`Total sample size`
[1] 434

$`sample size group 1`
[1] 217

$`sample size group 2`
[1] 217
```

Παρατηρώ ότι όσο μεγαλώνει η τυπική απόκλιση το απαιτούμενο δείγμα για το πρόβλημα μας μεγαλώνει και αυτό. Αυτό συμβαίνει διότι:

Κατά την ανάλυση συνεχών αποτελεσμάτων, οι βασικές διαφορές μεταξύ των κέντρων μπορούν να ληφθούν υπόψη χρησιμοποιώντας είτε ένα γραμμικό μοντέλο σταθερών επιδράσεων είτε ένα γραμμικό μικτό μοντέλο. Λόγω του κεντρικού οριακού θεωρήματος, ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος μπορεί συχνά να βασίζεται στην κανονική προσέγγιση όπου δίνεται από τον τύπο:

$$N = \frac{\sigma^2(k+1)^2}{k} \left(\frac{q_{1-\alpha/2} + q_{1-\beta}}{\mu^*} \right)^2$$

Οπότε τυπική απόκλιση στον ονομαστή άρα όσο μεγαλώνει αυτή η τιμή θα μεγαλώνει και το μέγεθος του δείγματος

- Εστω ότι θέλουμε να σχεδιάσουμε μια ΚΔ στην οποία ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου δέχονται χημειοθεραπεία πριν την εγχείρηση. Η πλήρης απόκριση είναι η απουσία όγκου κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Υποπευόμαστε ότι αυτό μπορεί να συμβεί στο 35% των περιπτώσεων και θα θέλαμε ένα 95% ΔΕ για την εκτίμηση να είναι $\pm 15\%$. Ποια είναι το μέγεθος του δείγματος που απαιτείται?

`e=precision (half width of CI), P=expected proportion, N=population size`

```
sample.size.prop(e=0.15,P=0.35,level=0.95)
```

Εξήγηση μεταβλητών

`e=precision (half width of CI), P=expected proportion, N=population size`

```
> sample.size.prop(e=0.15,P=0.35,level=0.95)
```

```
sample.size.prop object: sample size for proportion estimate  
without finite population correction: N=Inf, precision e=0.15 and expected proportion P=0.35  
Sample size needed: 39
```

Το εκτιμώμενο μέγεθος του δείγματος θα είναι 39 άτομα

- Υποθέστε πως ερευνητές θα ήθελαν να διακρίνουν τη διαφορά μεταξύ των ποσοστών επιτυχίας $p_1=0.4$ και $p_2=0.55$ χρησιμοποιώντας ίσου μεγέθους ομάδες θεραπείας με $\alpha=0.05$ σε δίπλευρο έλεγχο και $\beta=0.10$. Ποιο πρέπει να είναι το μέγεθος του δείγματος? Πόσο θα αλλάξει το μέγεθος αν το allocation ratio γίνει 1.5:1?

```
library(SampleSize4ClinicalTrials)
power.prop.test(p1=0.4,p2=0.55,sig.level=0.05,power=0.9,alternative="two.sided")
```

```
> power.prop.test(p1=0.4,p2=0.55,sig.level=0.05,power=0.9,alternative="two.sided")
```

Two-sample comparison of proportions power calculation

```
      n = 230.8303
      p1 = 0.4
      p2 = 0.55
sig.level = 0.05
power = 0.9
alternative = two.sided
```

NOTE: n is number in *each* group

```
ssc_propcomp(design=c(1),ratio=1,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.4,p2=0.55)
```

```
> ssc_propcomp(design=c(1),ratio=1,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.4,p2=0.55)
      Treatment Control
1         228       228
```

Παίρνουμε 228 με 231 άτομα σε κάθε group(αναλόγως την εντολή) για να διακρίνουμε μία διαφορά $p_1-p_2=0.15$ δηλαδή συνολικά 456 άτομα και στα δύο groups.

*Παρατήρηση: όσο μεγαλώνει η διαφορά p_1-p_2 θα θέλαμε όλο και πιο μικρό δείγμα σε κάθε group

```
ssc_propcomp(design=c(1),ratio=1.5,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.4,p2=0.55)
```

```
> ssc_propcomp(design=c(1),ratio=1.5,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.4,p2=0.55)
Treatment Control
1      286.5    191
```

Αν αλλάζα το allocation ratio σε 1.5/1 τότε το συνολικό δείγμα που θα χρειαζόμουν και στα δύο groups θα μεγάλωνε από 456 σε 477.5 άτομα συνολικά. Με το ένα group να έχει 287 άτομα(treatment) και το άλλο 191(control)

- Θέλουμε να ελέγξουμε αν γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από το στόμα παθαίνουν συχνότερα θρόμβωση μυοκαρδίου. Οργανώνεται μια retrospective case-control έρευνα η οποία θεωρεί γυναίκες ασθενείς και controls για τις οποίες καταγράφεται ιστορικό λήψης αντισυλληπτικών από το στόμα. Αν ο ερευνητής περιμένει 10% των controls να εκτίθενται σε αντισυλληπτικά από το στόμα και θέλει να διακρίνει ένα odds ratio χρήσης αντισυλληπτικών μεταξύ ασθενών και control ίσο με 3 σε δίπλευρο έλεγχο με $\alpha=5\%$ και ισχύ 90% τότε πόσο δείγμα θα χρειαστεί?

```
ssc_propcomp(design=c(1),ratio=10,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.25,p2=0.75)
```

```
> ssc_propcomp(design=c(1),ratio=10,alpha=0.05,power=0.9,p1=0.25,p2=0.75)
Treatment Control
1      90      9
```

*αποκλείεται να είναι σωστό..νομίζω

Σας ευχαριστώ κ.Βασδέκη, καλό καλοκαίρι Να έχουμε!

CASE STUDY

Recruitment Case Study: PRO data analysis from a clinical trial database Background

- The client is a big pharma company with a prostate cancer drug already approved for metastatic cancer.
- The company wants to move the drug into the non-metastatic cancer arena.
- Having completed a full clinical development program, the client is planning to report the Phase 3 clinical trial results and submit a filing for regulatory approval with the EMA (European Medicines Agency).
- The trial compared patients receiving the drug with patients receiving standard of care (SoC).
- The primary endpoint is metastatic free survival. Among the secondary endpoints, patient reported outcomes (PRO) were included.
- Patient-reported outcomes were assessed through different instruments. We mention below some of those:
 - o European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30)
 - o European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (EORTC QLQ-PR25)
 - o EuroQoL Group-5 Dimension-5 Level Instrument (EQ-5D-5L)
- The client wants to include a PRO label claim in their EMA submission and asked you to perform the analyses on the PRO-related endpoints. For the current task, it will be assumed that the client is only interested in the global health status (GHS)/ quality of life (QoL) part of the EORTC QLQ-C30. The outcome variable reflecting GHS/QoL takes values from 0-100; higher score indicates better quality of life. The PRO instruments will be collected at the timepoints as per the table below:

PRO assessment schedule

Scale/Timepoint	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12
GHS/QoL	x	x	x	x

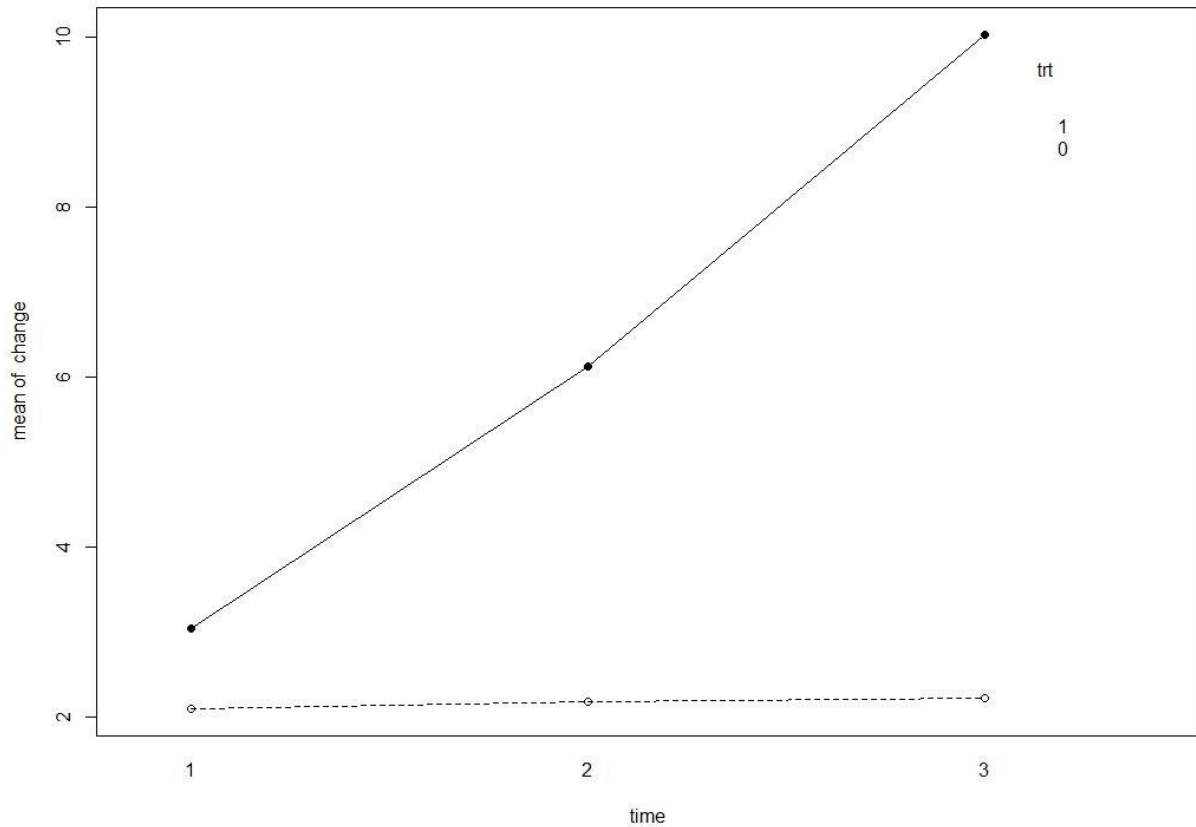
Information: A PRO is a measurement based on a report that comes from the patient (i.e., study subject) about the status of patient's health condition without amendment or interpretation of the patient's report by a clinician or anyone else. A PRO can be measured by self-report or by interview, provided that the interviewer records only the patient's response. Symptoms or other unobservable concepts known only to the patient (e.g., pain severity or nausea) can only be measured by PRO measures. PROs can also assess the patient perspective on functioning or activities that may also be observable by others.

Task

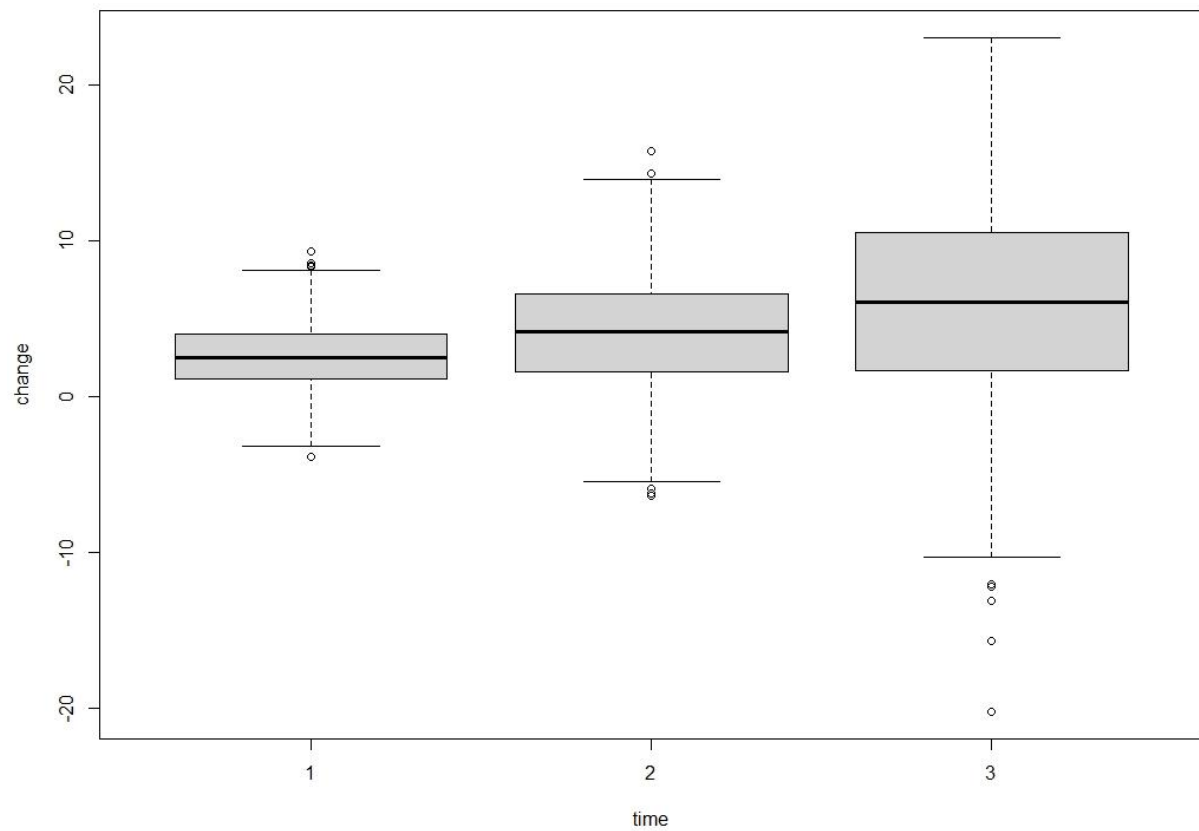
The attached excel file (Data for case study Greece_20220303) includes GHS/QoL measures from this clinical trial for the 3 post-baseline timepoints. There is a description of the variables in the "Info" sheet. Prepare a 15-min presentation (MS PowerPoint) using the data from the attached excel file in which you will address the following using any software that is appropriate for the analysis. For all analyses assume that the significance level is $\alpha=0.05$.

Part 1

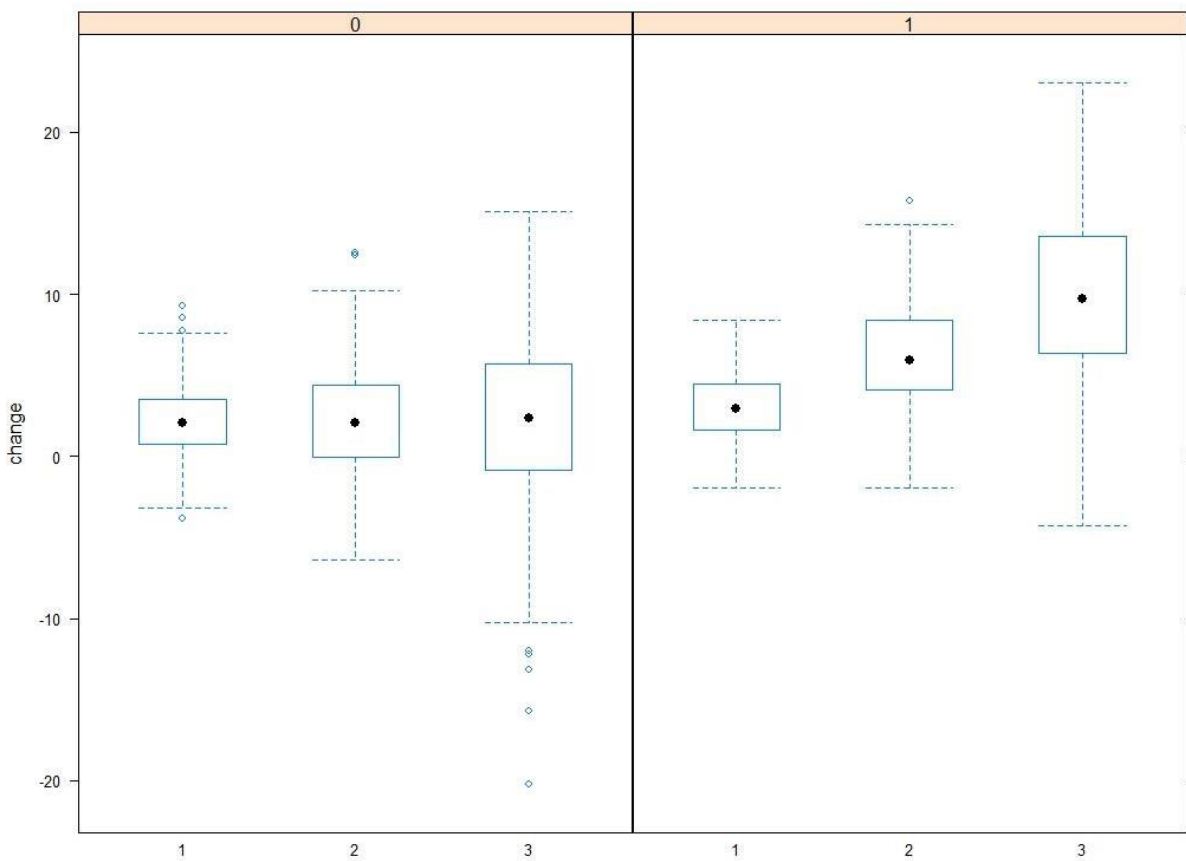
a) Present descriptive statistics and appropriate visualization illustrating the change from baseline in GHS/QoL for both treatment groups across all time points. Interpret the results.



Το σχήμα μας βοηθάει να πάρουμε τον χρόνο σαν factor και όχι σαν covariate



Παρατηρούμε μία ξεκάθαρη δετική αλλαγή στην χρονική περίοδο week12 από το baseline του κάθε υποκειμένου



Εδώ παρατηρούμε την μεγάλη θετική διαφορά του score(0-100 higher is better) όταν κάποιο υποκείμενο προβαίνει στην κατανάλωση του drug 1 αντί για του drug 0.Με την μεγαλύτερη αλλαγή να παρατηρείται την χρονική περίοδο week 12

b) Build an appropriate statistical model by modeling both the mean, the variance and the covariance between measurements, in which you will examine if there is any difference in the GHS/QoL scores between patients receiving client's prostate cancer drug (i.e., drug X) and patients receiving standard of care (i.e., SoC) at Week 12. Consider both marginal and random effects models in the process of model building.

- Θα μετατρέψουμε σε παράγοντες τις μεταβλητές trt και time(από το σχήμα πάνω)
- Εδώ θέλουμε στη ουσία μόνο την αλλαγή στο week 12=time 3 από το baseline μας στα 2 φάρμακα,οπότε για διευκόλυνση θα φτιάξουμε το καινούργιο dataset(appendix)

RANDOM EFFECTS MODEL

To random effects model μας θα χτιστεί με την εντολή lme

```
> model1<-lme(change~y0+trt,random=~1|id,method="ML",data=dat12)
> summary(model1)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat12
      AIC      BIC   logLik
6069.001 6093.539 -3029.5

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:    4.686911 1.757591

Fixed effects:  change ~ y0 + trt
              value Std.Error  DF   t-value p-value
(Intercept)  2.856921 0.8419181 997   3.393348  0.0007
y0           -0.012691 0.0163467 997  -0.776390  0.4377
trt1          7.801885 0.3171639 997  24.598907  0.0000

Correlation:
      (Intr) y0
y0      -0.964
trt1    -0.163 -0.026

Standardized Within-Group Residuals:
      Min       Q1       Med       Q3      Max
-1.560106873 -0.233963684 -0.008303356  0.249505602  0.914591139

Number of observations: 1000
Number of Groups: 1000
```

1. Όπως βλέπουμε **υπάρχει drug effect** στο μοντέλο επειδή $p\text{-Val}=0$ (στατιστικά σημαντικό effect) για τα την επίδραση των drugs είναι στατιστικά σημαντική μεταβλητή και επηρεάζουν την εξαρτημένα μας μεταβλητή (change).

2. **trt1-value=7.8** αυτό σημαίνει ότι από trt 0 σε trt1 θα άλλαζε η μεταβλητή «change» θετικά κατά 7.8 μονάδες το score. Οπότε η διαφορά των δύο φαρμάκων στην επίδραση στην μεταβλητή change είναι στατιστικά σημαντική

3. **Η μεταβλητή y0** όπου είναι το baseline μας έχει $p\text{-val}>0.05=0.43$ (στατιστικά ασήμαντη). Αυτό μας δείχνει ότι τα δεδομένα δεν είναι ομογενοποιημένα και δεν υπάρχει έντονη επίδραση στην y0 μας στην μεταβλητή “change”. Επιπροσθέτως το baseline y0 δεν βοηθά στην καλύτερη εξήγηση της εξαρτημένης μας μεταβλητής

4. **το random intercept είναι 4.86>residual**, αυτό σημαίνει: Δεν υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων μέσα στον χρόνο, άρα τα υποκείμενα είναι παρόμοια μεταξύ τους και τέλος αυτό σημαίνει ότι το μοντέλο είναι επαρκές

5. **Intercept =2.8**. Αυτό σημαίνει ότι η μεταβολή change για το drug 0 είναι 2.8 μονάδες την χρονική στιγμή που μετράμε το μοντέλο μας (week 12)

MARGINAL MODEL

Το marginal μοντέλο θα χτιστεί με την εντολή gls

Model0 για την ετεροσκεδαστικότητα δηλαδή για το variance#independent data και ομοσκεδαστικά

```
week12.gls<-gls(change~trt+y0, weights=NULL, method="ML", data=dat12) #  
independent data  
  
summary(week12.gls)
```

```

> week12.gls<-glS(change~trt+y0,weights=NULL,method="ML",data=dat12)
> summary(week12.gls)
Generalized least squares fit by maximum likelihood
Model: change ~ trt + y0
Data: dat12
      AIC      BIC   logLik
6067.001 6086.632 -3029.5

Coefficients:
              value Std.Error   t-value p-value
(Intercept)  2.856921 0.8419181   3.393348  0.0007
trt1         7.801885 0.3171639  24.598907  0.0000
y0          -0.012691 0.0163467  -0.776390  0.4377

Correlation:
      (Intr) trt1
trt1 -0.163
y0   -0.964 -0.026

Standardized residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-4.44318632 -0.66632887 -0.02364797  0.71059227  2.60475671

Residual standard error: 5.005623
Degrees of freedom: 1000 total; 997 residual

```

Model1#compound symmetry correlation matrix δηλαδή marginal για τον μέσο

```

week12.gls.ml<-
glS(dist~trt+y0,correlation=corSymm(form=~1|id),method="ML",data=dat12)

```

πιο πάνω χρησιμοποίησα το corSymm=unrestricted covariance matrix καθώς είναι ο πιο «οικονομικός» πίνακας που θα μπορούσαμε να έχουμε.Επιπροσθέτως είναι και συμμετρικός

```

> week12.gls.m1<-glS(change~trt+y0,correlation=corsymm(form=~1|id),method="ML",data=dat12)
> summary(week12.gls.m1)
Generalized least squares fit by maximum likelihood
Model: change ~ trt + y0
Data: dat12
      AIC      BIC  logLik
6067.001 6086.632 -3029.5

Uninitialized correlation structure of class corsymm

Coefficients:
      value Std.Error  t-value p-value
(Intercept)  2.856921 0.8419181  3.393348  0.0007
trt1         7.801885 0.3171639 24.598907  0.0000
y0          -0.012691 0.0163467 -0.776390  0.4377

Correlation:
(Intr) trt1
trt1 -0.163
y0   -0.964 -0.026

Standardized residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-4.44318632 -0.66632887 -0.02364797  0.71059227  2.60475671

Residual standard error: 5.005623
Degrees of freedom: 1000 total; 997 residual
> |

```

Ίδια αποτελέσματα όπως και περιμέναμε

Part 2

Examine if there is a difference in the GHS/QoL between patients receiving drug X and those on SoC across all available timepoints.

Random effects model

Ανέπτυξα τα ακόλουθα μοντελα

```
model1<-lme(change~y0+trt+time, random=~1|id, method="ML", data=dat)
```

```
> model1<-lme(change~y0+trt+time, random=~1|id, method="ML", data=dat)
> summary(model2)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
16375.16 16417.21 -8180.582

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:      2.13388  3.213884

Fixed effects:  change ~ y0 + trt + time
              Value Std.Error   DF   t-value p-value
(Intercept)  0.944697 0.4825043 1998   1.957903  0.0504
y0          -0.009768 0.0092285   997  -1.058471  0.2901
trt1         4.229042 0.1790541   997  23.618786  0.0000
time2        1.582351 0.1438492 1998  11.000068  0.0000
time3        3.552792 0.1438492 1998  24.698027  0.0000

Correlation:
      (Intr) y0      trt1    time2
y0      -0.950
trt1    -0.161 -0.026
time2   -0.149  0.000  0.000
time3   -0.149  0.000  0.000  0.500

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-5.69752204 -0.56703504 -0.01342352  0.54930226  3.41496542

Number of Observations: 3000
Number of Groups: 1000
```

```
model2<-lme(change~y0+trt+time,random=~1+time|id,method="ML",data=dat)
```

```
> model2<-lme(change~y0+trt+time,random=~1+time|id,method="ML",data=dat)
> summary(model)
```

Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood

Data: dat

	AIC	BIC	logLik
	14584.34	14656.41	-7280.168

Random effects:

Formula: ~1 + time | id

Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization

	StdDev	Corr
(Intercept)	1.8026372	(Intr) time2
time2	2.0520977	0.583
time3	5.7092665	0.083 0.713
Residual	0.9182382	

Fixed effects: change ~ y0 + trt + time

	value	Std.Error	DF	t-value	p-value
(Intercept)	2.269452	0.3193567	1998	7.106324	0.0000
y0	0.001087	0.0061854	997	0.175678	0.8606
trt1	0.496376	0.1200107	997	4.136093	0.0000
time2	1.582351	0.0768588	1998	20.587769	0.0000
time3	3.552792	0.1853086	1998	19.172297	0.0000

Correlation:

	(Intr) y0	trt1	time2
y0	-0.962		
trt1	-0.163	-0.026	
time2	0.054	0.000	0.000
time3	0.000	0.000	0.000 0.646

Standardized within-Group Residuals:

	Min	Q1	Med	Q3	Max
	-1.96301239	-0.27088523	0.01146209	0.28345591	2.28015480

Number of Observations: 3000

Number of Groups: 1000


```
model3<-lme(change~y0+trt:time,random=~1|id,method="ML",data=dat)
```

```
> summary(model3)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
15782.11 15818.14 -7885.053

Random effects:
Formula: ~1 | id
      (Intercept) Residual
StdDev:    2.383345 2.754283

Fixed effects:  change ~ y0 + trt:time
              value Std.Error   DF  t-value p-value
(Intercept)  1.2790437 0.4908460 1998   2.60579  0.0092
y0           -0.0109888 0.0093477   998  -1.17556  0.2401
trt0:time     0.4885501 0.0716391 1998   6.81960  0.0000
trt1:time     3.0642415 0.0716391 1998  42.77328  0.0000
Correlation:
      (Intr) y0      trt0:t
y0      -0.950
trt0:time -0.226  0.011
trt1:time -0.206 -0.011  0.480

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-5.653398967 -0.527077931 -0.002619446  0.509954462  3.269219311

Number of Observations: 3000
Number of Groups: 1000
```

```
model4<-
lme(change~y0+trt+time+trt:time,random=~1+time|id,method="ML",data=dat)
```

AIC=14008(βλ. κάτω)

```
model5<-lme(change~y0+trt+time+trt:time,random=~1|id,method="ML",data=dat)
```

```
> model5<-lme(change~y0+trt+time+trt:time,random=~1|id,method="ML",data=dat)
> summary(model5)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
15705.87 15759.93 -7843.936

Random effects:
Formula: ~1 | id
(Intercept) Residual
StdDev:      2.353214 2.715991

Fixed effects: change ~ y0 + trt + time + trt:time
              value Std. Error   DF   t-value p-value
(Intercept)  2.586481 0.4857190 1996   5.325056  0.0000
y0           -0.009768 0.0092316   997  -1.058116  0.2903
trt1          0.945473 0.2275936   997   4.154217  0.0000
time2         0.084476 0.1719751 1996   0.491213  0.6233
time3         0.125314 0.1719751 1996   0.728674  0.4663
trt1:time2     2.995749 0.2432095 1996  12.317567  0.0000
trt1:time3     6.854956 0.2432095 1996  28.185395  0.0000

Correlation:
      (Intr) y0      trt1   time2   time3   trt1:2
y0      -0.944
trt1     -0.215 -0.020
time2    -0.177  0.000  0.378
time3    -0.177  0.000  0.378  0.500
trt1:time2 0.125  0.000 -0.534 -0.707 -0.354
trt1:time3 0.125  0.000 -0.534 -0.354 -0.707  0.500

Standardized Within-Group Residuals:
      min      q1      med      q3      max
-5.626034362 -0.506636438 -0.004832274  0.490722148  3.157681680

Number of Observations: 3000
Number of Groups: 1000
```

Με βάση το AIC+BIC το καλύτερο μοντέλο είναι το Model 4 δηλαδή το μοντέλο με baseline,trt,time και την αλληλεπίδραση των drug effects με τον χρόνο και επιπροσθέτως

Ανάλυση model 4

Το καλύτερο μοντέλο με βάση το AIC+BIC είναι το Model 4. Παρατηρούμε ότι ο χρόνος μόνος του δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της εξαρτημένης μας μεταβλητής change επειδή είναι στατιστικά ασήμαντος

Το drug με αλληλεπίδραση τον χρόνο είναι στατιστικά σημαντικό.

Το κομμάτι random=1+time|subject σημαίνει ότι υπάρχει 1 διακύμανση για την τυχαία σταθερά, 1 διακύμανση για την τυχαία κλίση και μια συν διακύμανσή μεταξύ τους

```
> summary(model4)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
14008.02 14092.11 -6990.009

Random effects:
Formula: ~1 + time | id
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
              StdDev   Corr
(Intercept) 1.8250471 (Intr) time2
time2        1.4928359  0.621
time3        4.5944790 -0.005  0.488
Residual     0.8441766

Fixed effects: change ~ y0 + trt + time + trt:time
              value Std.Error   DF   t-value p-value
(Intercept)  2.047604  0.3200918 1996   6.396928  0.0000
y0            0.001087  0.0061874   997   0.175629  0.8606
trt1          0.940065  0.1273619   997   7.381056  0.0000
time2         0.084476  0.0855847 1996   0.987050  0.3237
time3         0.125314  0.2125427 1996   0.589593  0.5555
trt1:time2    2.995749  0.1210351 1996  24.751081  0.0000
trt1:time3    6.854956  0.3005808 1996  22.805698  0.0000
Correlation:
              (Intr) y0      trt1   time2   time3   trt1:2
y0            -0.960
trt1          -0.176 -0.024
time2          0.072  0.000 -0.180
time3         -0.022  0.000  0.056  0.447
trt1:time2    -0.051  0.000  0.255 -0.707 -0.316
trt1:time3     0.016  0.000 -0.079 -0.316 -0.707  0.447

Standardized within-Group Residuals:
              Min              Q1              Med              Q3              Max
-2.1897527080 -0.2735560459  0.0004454233  0.2751936364  2.2028308779

Number of Observations: 3000
Number of Groups: 1000
```

- **Ας εξηγήσουμε τι σημαίνει το structure του random effects**

Είναι μια δομή που δίνουμε για τον πίνακα διακύμανσης - συν διακύμανσης των τυχαίων επιδράσεων, όπου υπάρχει

1.82=η εκτίμηση του σ_{η_0}

1.4=η εκτίμηση του σ_{η_1}

4.59=η εκτίμηση του σ_{η_2}

Οι εκτιμήσεις του σ_{η_1} και σ_{η_2} είναι μεγαλύτερες από το 0 αυτό σημαίνει ότι οι ατομικές κλίσεις ξεφεύγουν από την πληθυσμιακή κλίση οπότε αυτό μας δείχνει ότι η τυχαία κλίση αυτών δεν είναι 0 οπότε έχει και νόημα εδώ να μιλάμε για την τυχαία κλίση

0.62=η συσχέτιση(correlation) μεταξύ του η_0 και του η_1 είναι θετική και αφού παίρνει τιμές μεταξύ 0 και 1 το +0.6 θεωρείται αρκετά μεγάλο

-0.005=η συσχέτιση(corelaltion) μεταξύ η_0 και του η_2 είναι κοντά στο 0

0.8441766=residual error όπου είναι η εκτίμηση του σ_ϵ

Όποτε στην ουσία έχουμε εκτιμήσεις για όλα τα random components που θα δούμε

Ερμηνεία συντελεστών

Intercept=2.04 Είναι η μέση αλλαγή (change) στο time 1 στο drug 0

Trt1=0.94 είναι η μέση διαφορά μεταξύ drug0 και drug 1 την χρονική στιγμή time 1.Οπότε το drug 1 προηγείται κατά 0.94 μονάδες του drug 0

γ_0 =στατιστικά ασήμαντη μεταβλητή. Δεν μας βοηθά στην καλύτερη εξήγηση του change

Time2= στατιστικά ασήμαντη μεταβλητή. Δεν μας βοηθά στην καλύτερη εξήγηση του change

Time3=στατιστικά ασήμαντη μεταβλητή. Δεν μας βοηθά στην καλύτερη εξήγηση του change

Trt1:time2 = 2.99

Η μέση διαφορά μεταξύ drug 0 και drug 1 στην χρον.Η οποία επειδή είναι θετική αυτό σημαίνει ότι η εξέλιξη του change στον χρόνο 2 είναι κατά 2.99 μονάδες μεγαλύτερη στο drug 1 από το drug 0

Trt1:time3 = 6.85

Η μέση διαφορά μεταξύ drug 0 και drug 1 στην χρον.Η οποία επειδή είναι θετική αυτό σημαίνει ότι η εξέλιξη του change στον χρόνο3 είναι κατά 6.85 μονάδες μεγαλύτερη στο drug 1 από το drug 0

ANOVA

```
anova(model4)
```

```
> anova(model4)
```

	numDF	denDF	F-value	p-value
(Intercept)	1	1996	1508.4749	<.0001
y0	1	997	0.0795	0.7781
trt	1	997	17.0956	<.0001
time	2	1996	431.0099	<.0001
trt:time	2	1996	392.3854	<.0001

Παρατηρούμε παρόμοιες τιμές στα p-Val σε σχέση με τα p-Val από το **summary του model 4**

Το μόνο που θα είχε νόημα να σχολιάσουμε είναι ότι το p-Val του ANOVA(μικρότερο) από αυτό του `summary(model 4)` τα υπόλοιπα μεγέθη είναι τα ίδια. Αυτό συμβαίνει επειδή το ANOVA κάνει type 1 error sum of squares και έχουμε προσαρμόσει μόνο την σταθερά ενώ στο `summary(model4)` έχουν προσαρμοστεί όλα τα άλλα και έχει αφεθεί το γ0 τελευταίο οπότε στην ουσία είναι σαν να έχει type 3 error

EMMEANS

Με την εντολή `emmeans` μπορούμε να δούμε συγκρίσεις ανά 2 θεραπείες σε κάθε χρονική στιγμή (time)

```
emmeans(model4, pairwise~trt|time, adjust="bonferroni")
```

Χρησιμοποιώ Bonferroni επειδή στην ουσία έχω 2 επίπεδα(φάρμακο 0 και 1)οπότε είναι μια χαρά και να το άλλαζα δεν θα άλλαζε τίποτα

```
> emmeans(model4, pairwise~trt|time, adjust="bonferroni")
```

```
$emmeans
```

```
time = 1:
```

trt	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
0	2.10	0.090	997	1.93	2.28
1	3.04	0.090	997	2.87	3.22

```
time = 2:
```

trt	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
0	2.19	0.139	997	1.91	2.46
1	6.12	0.139	997	5.85	6.40

```
time = 3:
```

trt	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
0	2.23	0.224	997	1.79	2.67
1	10.02	0.224	997	9.58	10.46

```
Degrees-of-freedom method: containment
```

```
Confidence level used: 0.95
```

```
$contrasts
```

```
time = 1:
```

contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
trt0 - trt1	-0.94	0.127	997	-7.381	<.0001

```
time = 2:
```

contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
trt0 - trt1	-3.94	0.197	997	-19.998	<.0001

```
time = 3:
```

contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
trt0 - trt1	-7.80	0.317	997	-24.584	<.0001

```
Degrees-of-freedom method: containment
```

1. Στον χρόνο 1-2-3 μου δίνει εκτίμηση διαφοράς για το change για τα 2 φάρμακα. Παρατηρώ ότι το φάρμακο 0 παραμένει σταθερό στα 3 χρονικά σημεία το του ενώ στο φάρμακο 1 έχει όλο και μεγαλύτερη θετική επίδραση σε κάθε χρονική στιγμή στο score του ασθενή

2. Από τα contrasts μπορώ να δω τις διαφορές σε κάθε χρονική στιγμή για τα 2 φάρμακα(σημειακή εκτίμηση της διαφοράς). Βλέπω κάθε φορά διαφορετικές τιμές γιατί πολύ απλά υπάρχει μοντέλο με αλληλεπίδραση άμα δεν υπήρχε αλληλεπίδραση οι διαφορές θα ήταν παντού μηδενικές σε κάθε χρονική στιγμή

INTERVALS

```
> intervals(model4)
```

Approximate 95% confidence intervals

Fixed effects:

	lower	est.	upper
(Intercept)	1.42058793	2.047604243	2.67462056
y0	-0.01104099	0.001086689	0.01321437
trt1	0.69042887	0.940065266	1.18970166
time2	-0.08317244	0.084476397	0.25212523
time3	-0.29102854	0.125313758	0.54165606
trt1:time2	2.75865797	2.995749224	3.23284048
trt1:time3	6.26615873	6.854955661	7.44375259

Random Effects:

Level: id

	lower	est.	upper
sd((Intercept))	1.66457524	1.825047081	2.00098907
sd(time2)	1.14232286	1.492835931	1.95090127
sd(time3)	4.36379908	4.594479015	4.83735320
cor((Intercept),time2)	0.09566436	0.621473564	0.87612535
cor((Intercept),time3)	-0.06237441	-0.004686363	0.05303289
cor(time2,time3)	0.40908006	0.487829100	0.55936538

within-group standard error:

	lower	est.	upper
	0.5753051	0.8441766	1.2387066

Μου δίνει διαστήματα εμπιστοσύνης για το σταθερό μέρος του μοντέλου και για το τυχαίο μέρος του

Βλέπω ότι η μεταβλητή y0 στο time2 και time 3 περιέχει το 0 στο διάστημα εμπιστοσύνης οπότε συμπεραίνω ότι αυτές οι μεταβλητές δεν έχουν μεγάλο νόημα για την εξήγηση του μοντέλου μας.

* Αυτό φαινότανε και από τα p-val του summary(model) 4 που ήταν στατιστικά ασήμαντα σε αυτές τις factor μεταβλητές

Αντιθέτως στα διαστήματα των random effects, το 0 δεν περιέχεται οπότε σημαίνει ότι έχει νόημα ο τρόπος μοντελοποίησης που κάναμε

```
fixed.effects(model4)
```

Αυτή η εντολή μας δίνει τις εκτιμήσεις των συντελεστών για το σταθερό κομμάτι του μοντέλου

```
random.effects(model4)
```

Τι μπορούμε να ελέγξουμε με αυτήν την εντολή;

π.χ.

1. Στο υποκείμενο No-3 έχει έντονη θετική απόκλιση(προς τα πάνω) από την πληθυσμιακή σταθερά

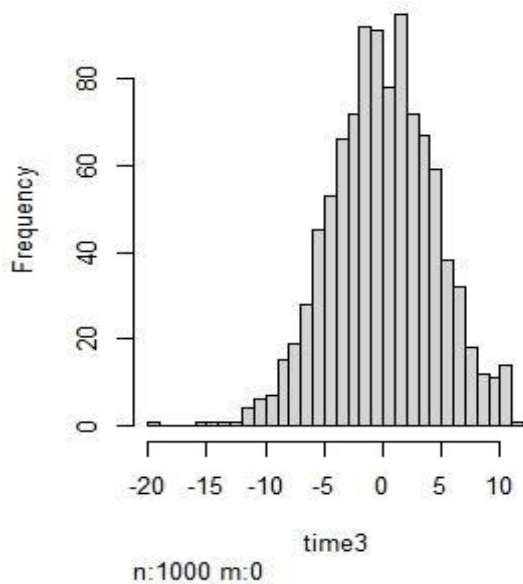
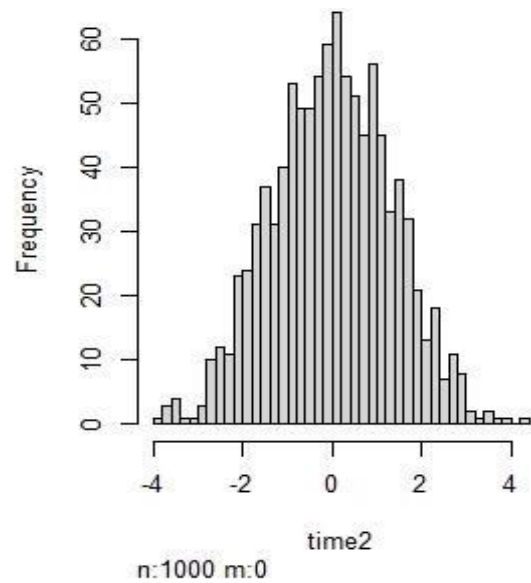
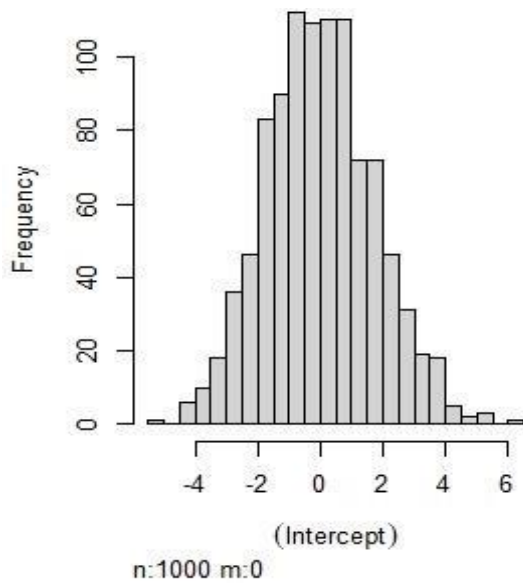
2. Στο υποκείμενο No-284 βλέπουμε ότι έχει αρνητική απόκλιση από την πληθυσμιακή σταθερά

Με την εντολή αυτή μπορούμε να αντλήσουμε προβλέψεις για τις τυχαίες επιδράσεις του μοντέλου.

Είναι εκτιμήσεις στην ουσία για τα η_{0i} που στην ουσία είναι οι μέσες τιμές των posterior κατανομών(Bayesian statistics)

HIST RANDOM EFFECTS

```
His4<- random.effects(model4)  
  
hist(His4)
```



Φαίνεται να είναι κανονικά κατανεμημένες σε κάθε χρονική περίοδο(time1,time2,time3)

FITTED MODEL 4

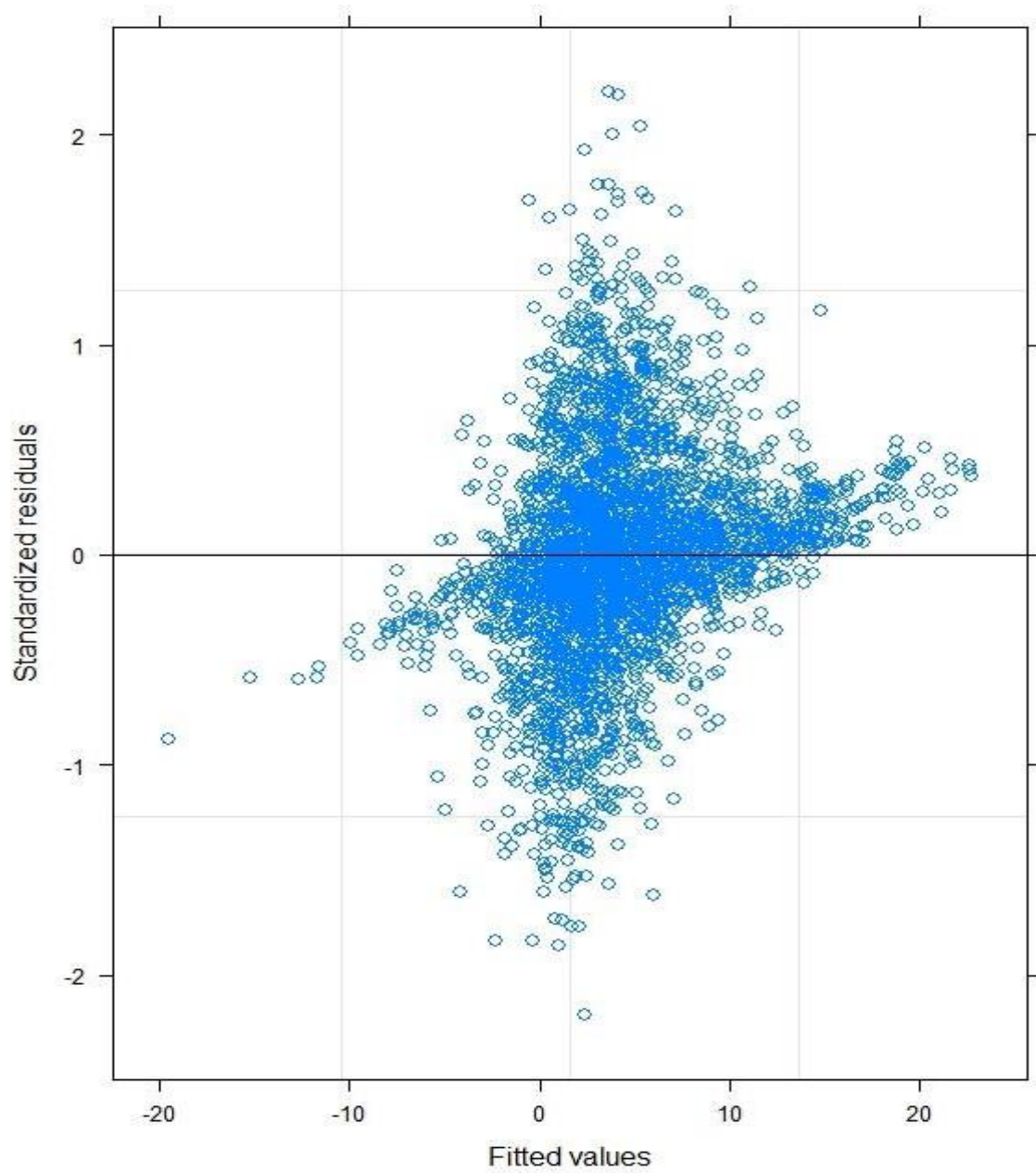
```
fitted(model4, level=0:1)
```

Προβλεπόμενες τιμές από level 0 και 1 .

level 0 εκτιμώμενες τιμές μόνο από το σταθερό μέρος του μοντέλου ενώ το **level 1** είναι οι subject fitted values δηλαδή όταν έχουν ενσωματωθεί και οι τυχαίες επιδράσεις για το κάθε υποκείμενο

plot των κατάλοιπων

`plot(model4)`



Ικανοποιητικό Plot επειδή υπάρχουν λίγες τιμές που σε σχέση με τα 3000 υποκείμενα που ξεφεύγουν από το 1 και επειδή καμία τιμή δεν ξεφεύγει από το 2

MARGINAL MODELS

MODEL 1 για τον μέσο (έχω μόνο correlation στο μοντέλο μου)

*Χρησιμοποιώ ξανά corSymm

```
weekall.gls.m1<-glis(change~trt*time,correlation=corSymm(form=~1|id),method="ML",data=dat)

) #compound symmetry correlation matrix summary(weekall.gls.m1)
```

```
> weekall.gls.m1<-glis(change~trt*time,correlation=corSymm(form=~1|id),method="ML",data=dat)
> summary(weekall.gls.m1)
Generalized least squares fit by maximum likelihood
Model: change ~ trt * time
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
14882.78 14942.85 -7431.391

Correlation Structure: General
Formula: ~1 | id
Parameter estimate(s):
Correlation:
  1      2
2 0.884
3 0.166 0.347

Coefficients:
              value std.error  t-value p-value
(Intercept) 2.101552 0.17291869 12.153412 0.0000
trt1         0.940607 0.24454396  3.846370 0.0001
time2        0.084476 0.08328129  1.014350 0.3105
time3        0.125314 0.22338336  0.560981 0.5749
trt1:time2    2.995749 0.11777754 25.435659 0.0000
trt1:time3    6.854956 0.31591178 21.698956 0.0000

Correlation:
      (Intr) trt1  time2  time3  trt1:2
trt1      -0.707
time2     -0.241  0.170
time3     -0.646  0.457  0.478
trt1:time2 0.170 -0.241 -0.707 -0.338
trt1:time3 0.457 -0.646 -0.338 -0.707  0.478

Standardized residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-5.80946570 -0.53148221 -0.02609946  0.54432643  3.36650139

Residual standard error: 3.862711
Degrees of freedom: 3000 total; 2994 residual
```

Variance-covariance matrix

```
getVarCov(weeksall.gls.m1)
```

```
> getVarCov(weeksall.gls.m1)
Marginal variance covariance matrix
      [,1] [,2] [,3]
[1,] 14.9210 13.1900 2.4705
[2,] 13.1900 14.9210 5.1796
[3,] 2.4705 5.1796 14.9210
Standard Deviations: 3.8627 3.8627 3.8627
```

***Λογικό να έχω τις ίδιες διακυμάνσεις**

MODEL 2 για το variance(ετεροσκεδαστικότητα) επειδή έχω μόνο weights

```
weeks.gls.m1.5.heter<-
glS(change~trt+time+trt:time,weights=varIdent(form=~1|time),method="ML",data=
dat)
```

```
summary(weeks.gls.m1.5.heter)
```

```
> weeks.gls.m1.5.heter<-glS(change~trt+time+trt:time,weights=varIdent(form=~1|time),method="ML",data=dat)
> summary(weeks.gls.m1.5.heter)
Generalized least squares fit by maximum likelihood
Model: change ~ trt + time + trt:time
Data: dat
      AIC      BIC    logLik
15417.82 15471.88 -7699.91

Variance function:
Structure: Different standard deviations per stratum
Formula: ~1 | time
Parameter estimates:
      1      2      3
1.000000 1.545396 2.490265

Coefficients:
              value std.error  t-value p-value
(Intercept) 2.101552 0.0900106 23.347836 0.0000
trt1         0.940607 0.1272942  7.389236 0.0000
time2        0.084476 0.1656842  0.509864 0.6102
time3        0.125314 0.2415475  0.518795 0.6039
trt1:time2   2.995749 0.2343129 12.785252 0.0000
trt1:time3   6.854956 0.3415998 20.067214 0.0000

Correlation:
      (Intr) trt1  time2  time3  trt1:2
trt1      -0.707
time2     -0.543  0.384
time3     -0.373  0.263  0.202
trt1:time2 0.384 -0.543 -0.707 -0.143
trt1:time3 0.263 -0.373 -0.143 -0.707  0.202

Standardized residuals:
      min      q1      Med      Q3      Max
-4.48166154 -0.67809568 -0.03387263  0.70217023  3.58668013

Residual standard error: 2.010684
Degrees of freedom: 3000 total; 2994 residual
```

MODEL 3 για variance,mean,συνδιακύμανση επειδή έχω συγχρόνως και weights και correlation στο μοντέλο μου

```
weeks.gls.m2.heter<-  
glS(change~trt+time+trt:time,correlation=corSymm(form=~1|id),weights=varIdent  
(form=~1|time),method="ML",data=dat)  
  
summary(weeks.gls.m2.heter)
```

```
> weeks.gls.m2.heter<-glS(change~trt+time+trt:time,correlation=corSymm(form=~1|id),weights=varIdent(form=~1|time),method="ML",data=dat)  
> summary(weeks.gls.m2.heter)  
Generalized least squares fit by maximum likelihood  
Model: change ~ trt + time + trt:time  
Data: dat  
      AIC      BIC    logLik  
14004.05 14076.13 -6990.025  
  
Correlation Structure: General  
Formula: ~1 | id  
Parameter estimate(s):  
Correlation:  
  1  2  
2 0.804  
3 0.327 0.535  
Variance function:  
Structure: Different standard deviations per stratum  
Formula: ~1 | time  
Parameter estimates:  
      1      2      3  
1.000000 1.545397 2.490271  
  
Coefficients:  
      value std.error t-value p-value  
(Intercept) 2.101552 0.09001045 23.347867 0.0000  
trt1         0.940607 0.12729400  7.389246 0.0000  
time2        0.084476 0.08557015  0.987218 0.3236  
time3        0.125314 0.21250676  0.589693 0.5554  
trt1:time2    2.995749 0.12101447 24.755298 0.0000  
trt1:time3    6.854956 0.30052994 22.809560 0.0000  
  
Correlation:  
      (Intr) trt1  time2  time3  trt1:2  
trt1      -0.707  
time2      0.255 -0.180  
time3     -0.079  0.056  0.447  
trt1:time2 -0.180  0.255 -0.707 -0.316  
trt1:time3  0.056 -0.079 -0.316 -0.707  0.447  
  
Standardized residuals:  
      min      q1      med      q3      max  
-4.48165740 -0.67809505 -0.03387266  0.70216958  3.58668485  
  
Residual standard error: 2.010681  
Degrees of freedom: 3000 total; 2994 residual  
> |
```

Παρατηρούμε ότι το μικρότερο AIC από τα marginal μοντέλα το έχει το Model (μέσο,διακύμανση,συνδιακύμανση)

Τώρα τα επίπεδα τα μοντέλα των random effects και των marginal αναφέρονται στα ίδια δεδομένα έχουμε την δυνατότητα χωρίς να είναι λάθος αν συγκρίνουμε μοντέλα random effects και marginal μεταξύ τους μέσω του AIC

Best marginal model

```
gls(change~trt+time+trt:time,correlation=corSymm(form=~1|id),weights=varIdent  
(form=~1|time),method="ML",data=dat)
```

AIC=14004

Best random effect model

```
model4<-  
lme(change~y0+trt+time+trt:time,random=~1+time|id,method="ML",data=dat)
```

AIC=14008

Οπότε το marginal μοντέλο για τον μέσο,διακύμανση,συνδιακύμανση είναι το καλύτερο μοντέλο καθώς έχει το μικρότερο AIC

Part 3

Provide appropriate interpretations of the meaning of the variance and covariance parameters of the estimated covariance and correlation matrix of observations, using the model at Part 1 b.

Ας χρησιμοποιήσω το μοντέλο στο part 2 που είναι λίγο πιο πολύπλοκο

Για να πάρω τον πίνακα διακύμανσης-συνδιακύμανσης των 3 μετρήσεων σε κάθε υποκείμενο θα χρησιμοποιήσω την εντολή

```
getVarCov(weeks.gls.m2.heter, data=dat)
```

```
> getVarCov(weeks.gls.m2.heter, data=dat)
Marginal variance covariance matrix
      [,1] [,2] [,3]
[1,] 4.0428 5.0222 3.2899
[2,] 5.0222 9.6553 8.3278
[3,] 3.2899 8.3278 25.0710
Standard Deviations: 2.0107 3.1073 5.0071
```

Διακυμάνσεις

Η διακύμανση της μέτρησης στην πρώτη χρονική στιγμή είναι 4.028

Η διακύμανση της μέτρησης στην δεύτερη χρονική στιγμή είναι 9.655

Η διακύμανση της μέτρησης στην πρώτη χρονική στιγμή είναι 25.07

Συνδιακυμάνσεις

- Η συνδιακύμανση της χρονικής στιγμής 1 ως προς την 2 και αντίστροφα είναι 5.022
- Η συνδιακύμανση της χρονικής στιγμής 2 ως προς την 3 και αντίστροφα είναι 8.3278
- Η συνδιακύμανση της χρονικής στιγμής 1 ως προς την 3 και αντίστροφα είναι 3.2899

Συσχέτιση (correlation)

Για να βρω την συσχέτιση θα πάρω την συνδιακύμανση της στιγμής που θέλω και θα το διαιρέσω με το γινόμενο των std deviation των μετρήσεων που θέλω

Π.χ

- Συσχέτιση χρονικής στιγμής 1,2 είναι

$$5.022 / (2.0107 * 3.1073) = 0.802938$$

- Συσχέτιση χρονικής στιγμής 2,3 είναι

$$8.3278/(3.10738*5.0071)=0.53527$$

- Συσχέτιση χρονικής στιγμής 1,3 είναι

$$4.0428/(2.0107*5.0071)= 0.3786$$

Part 4

Suppose that a change from baseline of 5 (or more) points indicates an improvement in the GHS/QoL scale. a) Create a new binary variable to classify patients based on their improvement or no improvement status at Week 4. b) Present descriptive statistics and appropriate visualization illustrating improvement and nonimprovement status for both treatment arms at Week 4. c) Analyze improvement to see if the probability of improvement at Week 4 is different between those patients receiving drug X and those on SoC. d) Consider the same analysis at weeks 8 and 12 separately. How do your inferences change compared with those obtained at week 4?

Φτιάχνουμε την νέα binary μεταβλητή

```
dat4 <- dat[seq(1, nrow(dat), 3), ] #new binary

dat4$improv <- ifelse(dat4$change>=5, "yes", "no") table(dat4['improv'])

sum(dat4$trt==0 & dat4$change>= 5) sum(dat4$trt==1 & dat4$change>= 5)
```

Πρώτα χωρίζουμε τα δεδομένα μας σε αυτά που να περιέχουν μόνο αυτά στο week 4. Πιο κάτω αντίστοιχα για week 8 και week 12

1. Στο week 4 βλέπουμε βελτίωση(yes) μόνο σε επίπεδο 11,5% στο σύνολο και των δύο φαρμάκων

```
> dat4$improv <- ifelse(dat4$change>=5, "yes", "no")
> table(dat4['improv'])

no yes
885 115
> sum(dat4$trt==0 & dat4$change>= 5)
[1] 38
> sum(dat4$trt==1 & dat4$change>= 5)
[1] 77
> |
```

2. Στο week 8 βλέπουμε βελτίωση σε ποσοστό 41,7% (δεν είναι αθροιστικό με το week 4) .Αμέσως παρατηρούμε ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης

```
> table(dat8['improv'])

no yes
583 417
> sum(dat8$trt==0 & dat8$change>= 5)
[1] 98
> sum(dat8$trt==1 & dat8$change>= 5)
[1] 319
```

3. Στο week 12 παρατηρούμε μια βελτίωση της τάξης του 57,2%

Παρατηρούμε ότι από το week 8 παρατηρούνται τα πιο δραστικά θετικά αποτελέσματα

```
> table(dat12.new['improv'])

no yes
428 572
> sum(dat12.new$trt==0 & dat12.new$change>= 5)
[1] 149
> sum(dat12.new$trt==1 & dat12.new$change>= 5)
[1] 423
```

Παρακάτω βλέπουμε πιο drug από τα 2 έχει τις περισσότερες παρατηρήσεις με την ταμπέλα yes improvement σε κάθε week ξεχωριστά

Όπως βλέπουμε φαίνεται να υπάρχει μία πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα για να πετύχουν την κατάσταση improvement yes όσοι χρησιμοποιούν το drug1 αντί για το drug0

Πιο συγκεκριμένα άτομα που βρέθηκαν στην κατάσταση improvement(yes)

- Για το time 1

Drug0 = 38

Drug1 = 77

- Για το time 2

Drug0 = 98

Drug1 =319

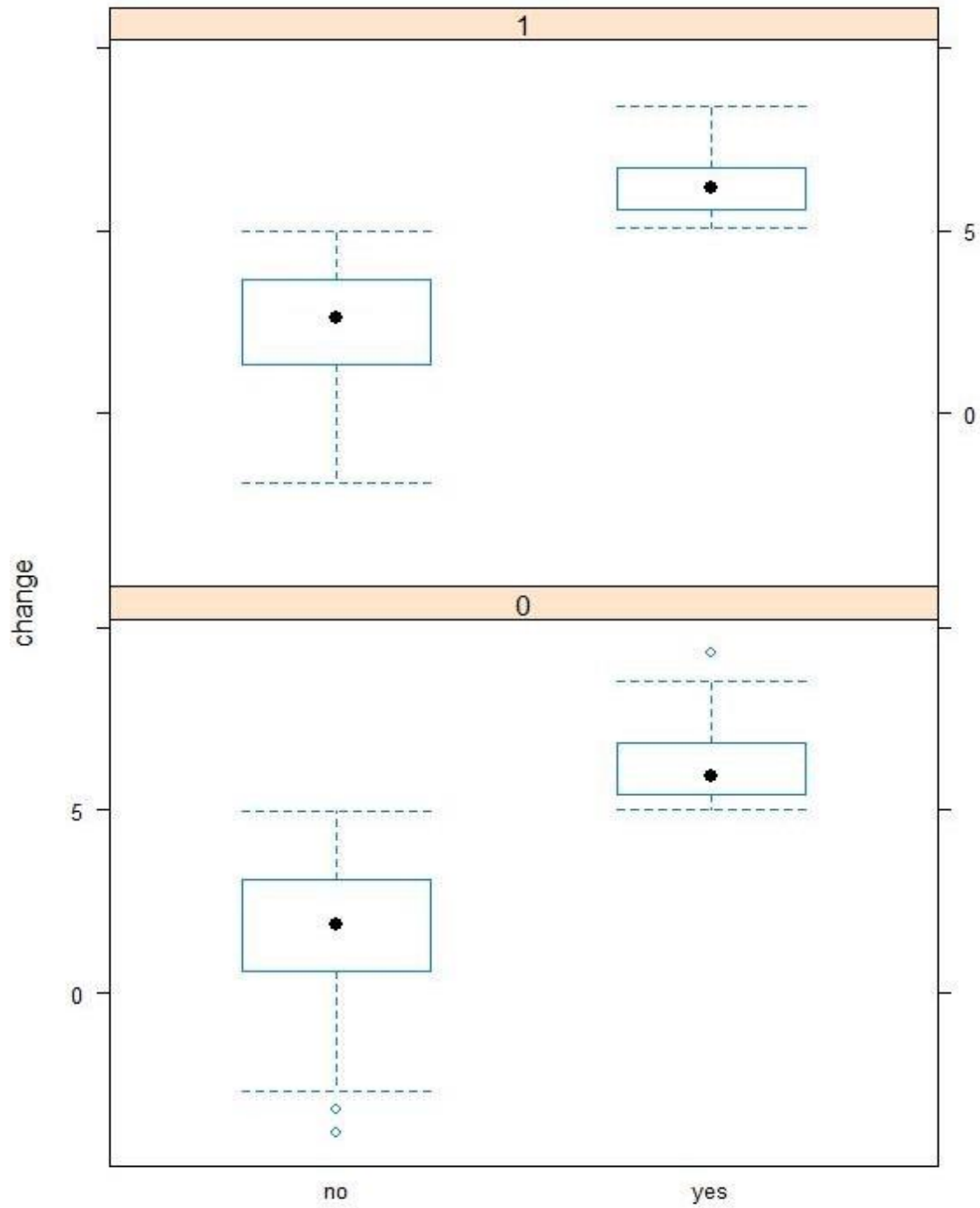
- Για το time 3

Drug0 =149

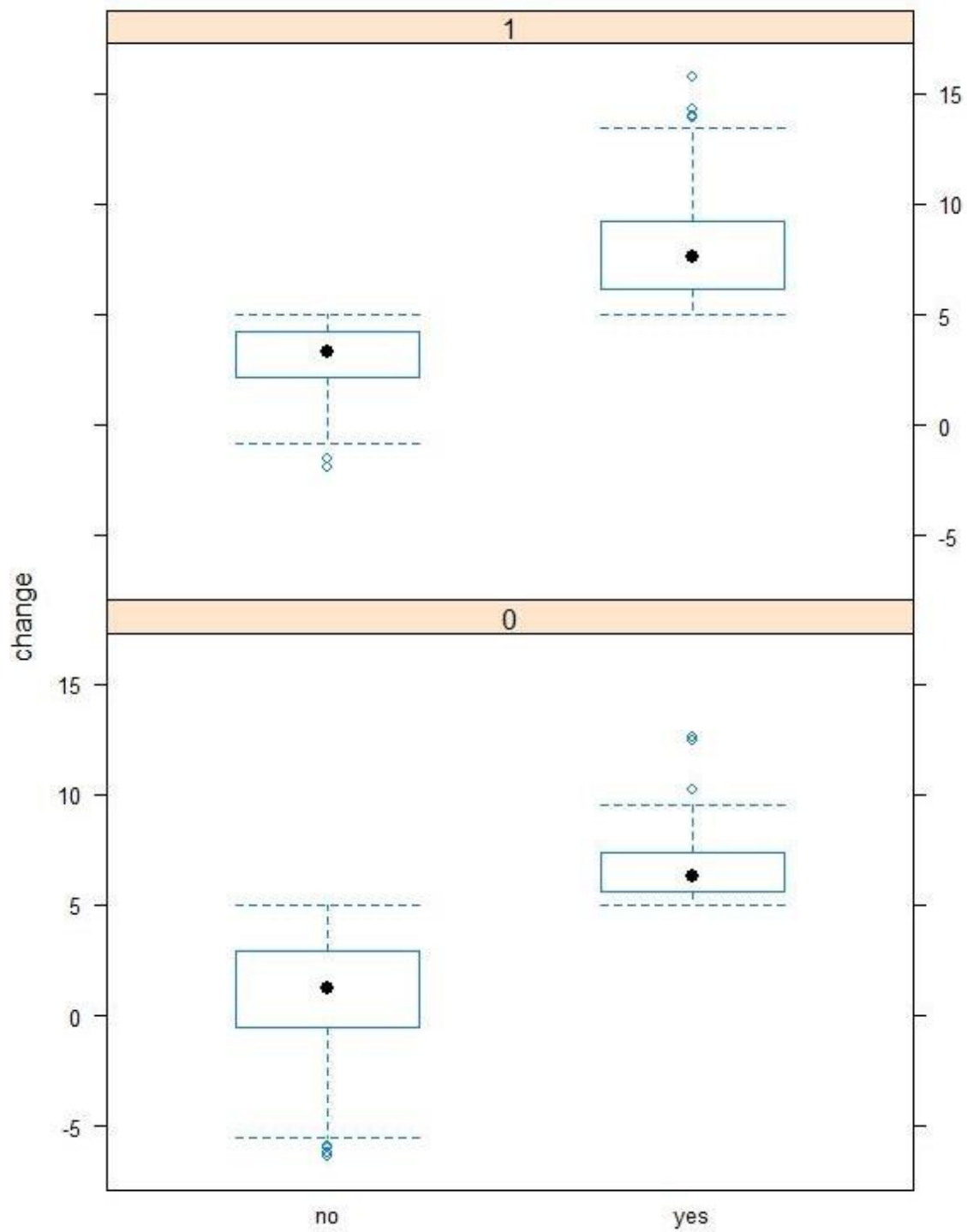
Drug1 =423

*Τα 3 διαγράμματα που αποδεικνύουν τα παραπάνω

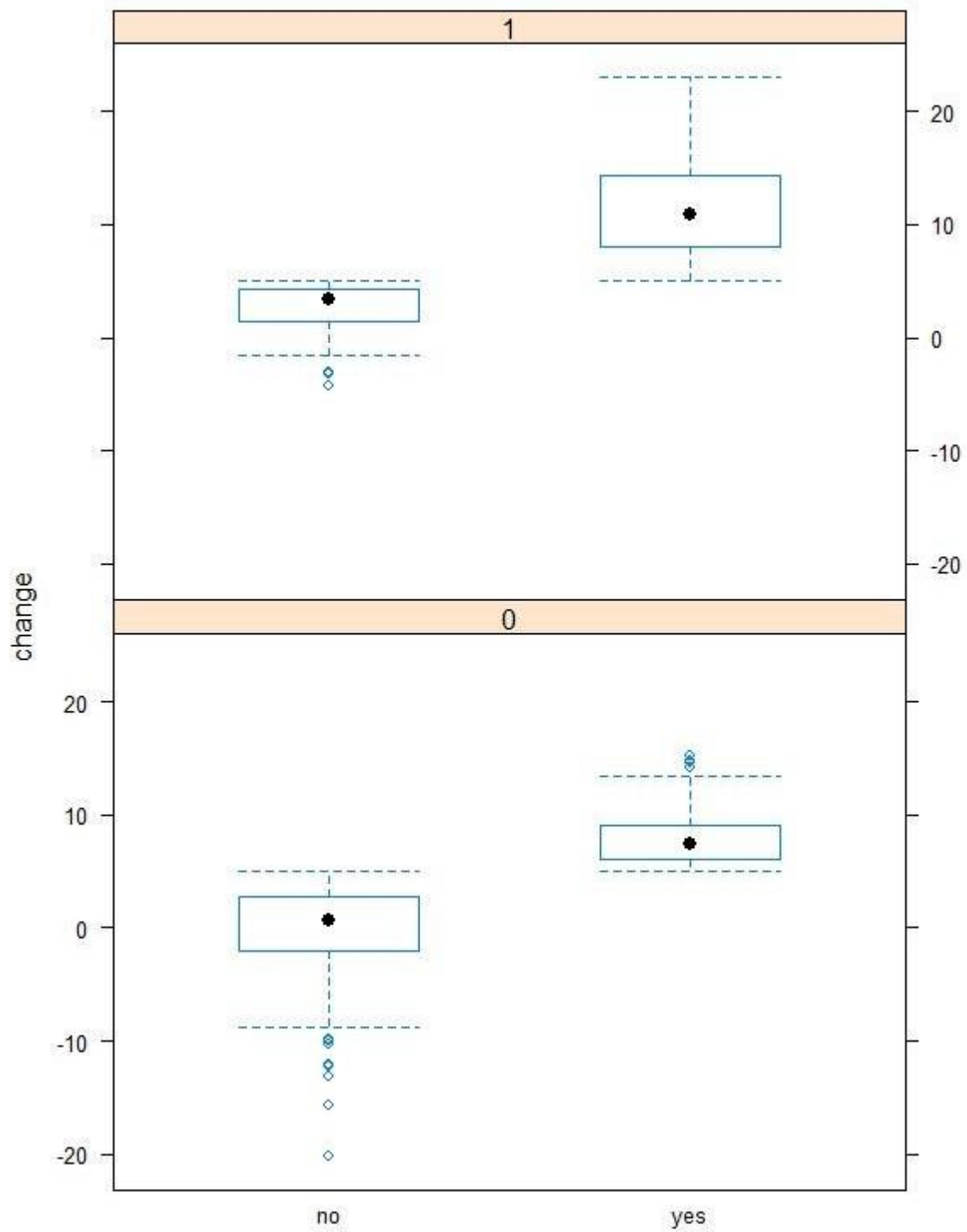
WEEK 4 with improvement (yes or no)



WEEK 8 with improvement (yes or no)



WEEK 12 with improvement (yes or no)



Σας ευχαριστώ!