

WARSZTATY BADAWCZE - PROJEKT 7

Adam Biesiada, Marcin Kosiński,
Piotr Prostko, Marta Sommer

3 Grudnia 2014

PYTANIE 1A

ANALIZĘ PLANUJEMY DLA HIPOTEZY:

$$\begin{cases} \mathbb{H}_0 : \mu_S - \mu_L = 0 \\ \mathbb{H}_A : \mu_S - \mu_L \geq 5 \end{cases}$$

```
(n <- nNormal(delta1=5,sd=17,alpha=0.05,beta=0.1,sided=1))
```

```
[1] 396
```

```
gsD.1a <- gsDesign(k=3,test.type=1,alpha=0.05,  
                   n.fix=ceiling(n),beta=0.1,sfu='OF')
```

PYTANIE 1A

| | n | Z | Nominal p |
|---|---------|-------|-----------|
| 1 | 135.286 | 2.961 | 0.002 |
| 2 | 270.572 | 2.094 | 0.018 |
| 3 | 405.857 | 1.710 | 0.044 |

TABELA : Plan analizy.

PYTANIE 1B

```
gsD.1b <- gsDesign(k=3,test.type=1,alpha=0.05,  
                  n.fix=ceiling(n),beta=0.1,sfu='Pocock')
```

| | n | Z | Nominal p |
|---|---------|-------|-----------|
| 1 | 153.848 | 1.992 | 0.023 |
| 2 | 307.696 | 1.992 | 0.023 |
| 3 | 461.544 | 1.992 | 0.023 |

TABELA : Plan analizy.

Rekomendujemy strategię O'Brien-Fleminga jako bardziej konserwatywną w początkowych analizach przejściowych. Ze względu na dość dużą wariancję różnicy ostrości wzroku u pacjentów, chcemy zachować większy poziom istotności dla testu na końcu próby.

PYTANIE 1C

ZAŁOŻENIA I HIPOTEZY

$$X_S = VA_{c_S} \sim \mathcal{N}(\mu_S, \sigma = 17)$$

$$X_L = VA_{c_L} \sim \mathcal{N}(\mu_L, \sigma = 17)$$

$$\begin{cases} \mathbb{H}_0 : \mu_S - \mu_L = 0 \\ \mathbb{H}_A : \mu_S - \mu_L = 5 \end{cases}$$

ROZKŁADY

$$\hat{\mu}_S = \bar{X}_S = \frac{X_1 + \dots + X_{mk}}{mk} \sim \mathcal{N}\left(\frac{\mu_S mk}{mk}, \frac{\sigma \sqrt{mk}}{mk}\right) = \mathcal{N}\left(\mu_S, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}}\right)$$

$$\hat{\mu}_S - \hat{\mu}_L \sim \mathcal{N}\left(\mu_S, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}}\right) - \mathcal{N}\left(\mu_L, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}}\right) \stackrel{\mathbb{H}_0}{=} \mathcal{N}\left(0, \frac{\sigma \sqrt{2}}{\sqrt{mk}}\right)$$

PYTANIE 1C

STANDARYZOWANA STATYSTYKA

$$Z_k = \frac{\hat{\mu}_S - \hat{\mu}_L}{\frac{\sigma\sqrt{2}}{\sqrt{mk}}} = \frac{\hat{\mu}_S - \hat{\mu}_L}{\sigma\sqrt{2}} \cdot \sqrt{mk} = \frac{\frac{\sum_{i=1}^{km} X_{Si}}{km} - \frac{\sum_{i=1}^{km} X_{Li}}{km}}{\sigma\sqrt{2}} \cdot \sqrt{mk} =$$
$$Z_k = \frac{\sum_{i=1}^{km} X_{Si} - \sum_{i=1}^{km} X_{Li}}{\sigma\sqrt{2mk}}$$

KORZYSTAJĄC Z RÓWNOŚCI (SLAJD 14, WYK 8)

$$Z_k = \frac{\sum_{i=1}^{km} X_{Si} - \sum_{i=1}^{km} X_{Li}}{\sigma\sqrt{2mk}} \stackrel{?}{=} \frac{\bar{X}_{Sk} - \bar{X}_{Lk}}{\sigma\sqrt{2k/m}},$$

dochodzimy do wniosku, że tak wygląda statystyka testowa

$$Z_k = \frac{\sum_{i=1}^{km} X_{Si} - \sum_{i=1}^{km} X_{Li}}{\sigma\sqrt{2mk}} = \frac{\sum_{i=1}^{mk} \frac{X_{Si}}{m} - \sum_{i=1}^{mk} \frac{X_{Li}}{m}}{\sigma\sqrt{2k}} \cdot \sqrt{m} = \frac{\bar{X}_{Sk} - \bar{X}_{Lk}}{\sigma\sqrt{2k/m}}$$

PYTANIE 1C

Wybierając środkową postać statystyki przyjmujemy, że

$$\Delta = \sum_{i=1}^{mk} \frac{X_{Si}}{m} - \sum_{i=1}^{mk} \frac{X_{Li}}{m},$$

a wtedy

$$Z_2 = \frac{\Delta}{\sigma\sqrt{2 \cdot 2}} \cdot \sqrt{m} \Rightarrow \Delta = \frac{2Z_2 \cdot \sigma}{\sqrt{m}} = \frac{2Z_2 \cdot \sigma}{\sqrt{\frac{n}{2}}},$$

czyli ostatecznie

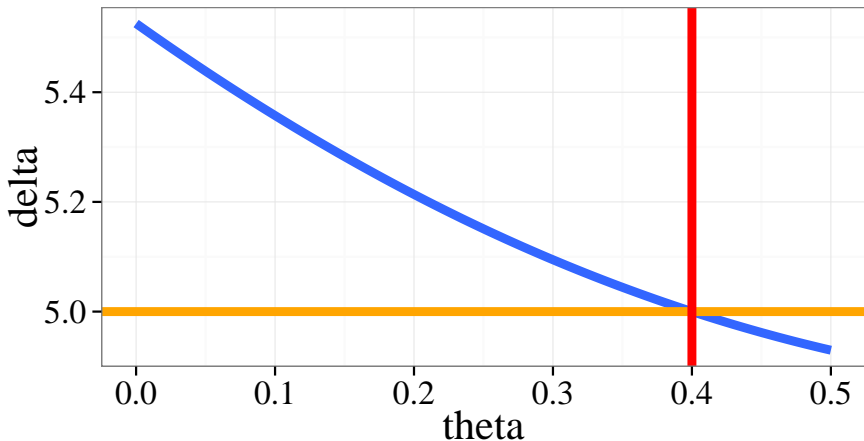
$$\Delta(\theta) = \frac{2Z_2(\theta) \cdot 17 \cdot \sqrt{2}}{\sqrt{n(\theta)}},$$

zaś w języku funkcji z pakietu `gsDesign`

$$\Delta(\theta) = \frac{\text{gsDesign}(\dots, \theta)\$upper\$bound[2] \cdot 34 \cdot \sqrt{2}}{\sqrt{\text{gsDesign}(\dots, \theta)\$n.I[2]}}$$

PYTANIE 1C

```
n <- nNormal(delta1=5,sd=17,alpha=0.05,beta=0.1,sided=2)
theta <- seq(0,0.5,by=0.01)
delta <- sapply(theta, function(theta){
  x <- gsDesign(k=3,test.type=2,alpha=0.05,
    n.fix=ceiling(n),beta=0.1,sfu='WT',sfupar=theta)
  x$upper$bound[2]*sqrt(2)*34/sqrt(x$n.I[2])})
```



PYTANIE 1C

| | n | Z | Nominal p | spend |
|---|---------|-------|-----------|-------|
| 1 | 180.849 | 2.120 | 0.017 | 0.017 |
| 2 | 361.698 | 1.978 | 0.024 | 0.018 |
| 3 | 542.547 | 1.899 | 0.029 | 0.015 |

TABELA : Plan analizy.

PYTANIE 2

```
n <- ceiling(nNormal(delta1=5,sd=17,alpha=0.05,beta=0.1,sided=1))  
# bez timingu:  
gsDesign(k=3,test.type=1,alpha=0.05,beta=0.1,sfu='OF',n.fix=n)
```

| | n | Z | Nominal p |
|---|---------|-------|-----------|
| 1 | 135.286 | 2.961 | 0.002 |
| 2 | 270.572 | 2.094 | 0.018 |
| 3 | 405.857 | 1.710 | 0.044 |

```
# z timingiem:  
time <- c(0.5,0.75,1)  
gsDesign(k=3,test.type=1,alpha=0.05,beta=0.1,sfu='OF',n.fix=n,timing=time)
```

| | n | Z | Nominal p |
|---|---------|-------|-----------|
| 1 | 204.295 | 2.450 | 0.007 |
| 2 | 306.442 | 2.001 | 0.023 |
| 3 | 408.589 | 1.733 | 0.042 |

PYTANIE 2 C.D.

Rekrutacja 8 pacjentów na miesiąc (różnica w liczbie miesięcy czekania na kolejne analizy przejściowe):

$$(204-135)/8$$

$$[1] \quad 8.625$$

$$(306-271)/8$$

$$[1] \quad 4.375$$

Rekrutacja 20 pacjentów na miesiąc (różnica w liczbie miesięcy czekania na kolejne analizy przejściowe):

$$(204-135)/20$$

$$[1] \quad 3.45$$

$$(306-271)/20$$

$$[1] \quad 1.75$$

PYTANIE 2 C.D.

- W przypadku rekrutacji ośmiu pacjentów na miesiąc decydujemy się na plan z zadania 1a, gdyż, w przypadku ewentualnego odrzucenia hipotezy już w pierwszej analizie przejściowej, zyskujemy aż 8 miesięcy.
- W przypadku rekrutacji dwudziestu pacjentów na miesiąc decydujemy się na plan z zadania 2, gdyż ta różnica nie jest już tak duża (3 miesiące), więc warto oprzeć pierwszą analizę na większej próbce (50% pacjentów, a nie tylko 30%).

PYTANIE 3

Binding vs non-binding futility boundaries:

Binding - wiążąca granica obszaru „przyjmowania” \mathbb{H}_0 tzn. gdy statystyka przekroczy granicę, badanie jest przerywane, a sponsor lub IDMC nie powinni kwestionować tej decyzji. Górna i dolna granica są zależne, więc jeśli statystyka jest poniżej dolnej granicy, a badanie wciąż kontynuowane - α przekroczy ustaloną wartość.

Non-binding - jeśli granica zostanie przekroczona próba może być wciąż kontynuowana, gdyż górna granica jest obliczana niezależnie od dolnej. Daje większą elastyczność.

Decydujemy się na niewiążącą granicę akceptowania \mathbb{H}_0 , gdyż:

- IDMC może mieć zastrzeżenia co do np. zgromadzonych dotychczas danych, możliwości początkowego niezrównoważenia pewnego czynnika predykcyjnego w grupach z racji mniejszej próbki itp.
- Sponsor może chcieć kontynuować próbę ze względu na potencjał marketingowy związany z niższą częstotliwością wstrzykiwań SIRENu, chęcią gromadzenia dodatkowych danych (np. o efektach w grupach).

PYTANIE 3

```
gsDesign ( k = 3, test.type = 4, alpha = 0.05, beta = 0.1, timing = c( 1 ), sfu = sfLDOF, sfupar = c(0),  
          sfl = sfLDPocock, sflpar = c(0), delta = 0, delta1 = 5, delta0 = 0, endpoint = 'normal', n.fix = n
```

| | n | Z | Nominal p | spend |
|---|---------|-------|-----------|-------|
| 1 | 165.137 | 3.200 | 0.001 | 0.001 |
| 2 | 330.274 | 2.141 | 0.016 | 0.016 |
| 3 | 495.412 | 1.695 | 0.045 | 0.034 |

TABELA : Upper boundaries (O'Brien Fleming)

| | n | Z | Nominal p | spend |
|---|---------|-------|-----------|-------|
| 1 | 165.137 | 0.197 | 0.422 | 0.045 |
| 2 | 330.274 | 1.025 | 0.153 | 0.031 |
| 3 | 495.412 | 1.695 | 0.045 | 0.024 |

TABELA : Lower boundaries (Pocock)

PYTANIE 4

- Udostępnimy IDMC wszystkie dane tzn. status próby (tempo rekrutacji, czas trwania próby), dane o różnicach w skuteczności leczenia SIREN-em i LUCENTIS-em oraz dane dotyczące efektów ubocznych. W skład komisji wchodzi eksperci z różnych dyscyplin - w ten sposób każdy znajdzie coś dla siebie. Ukrywanie części danych wzbudza również podejrzenia o braku rzetelności.
- Nie będziemy zaślepiać danych o efektach ubocznych (w razie, gdyby SIREN okazał się mocno toksyczny, komisja powinna o tym wiedzieć) oraz o statusie próby, gdyż mają one wpływ na wnioskowanie o rzetelności próby, a nie na wnioskowanie o różnicach w efektach leczenia. Natomiast dane o efektach leczenia zaślepiamy, żeby opinia ekspertów nie była obciążona ich własnymi przekonaniem.

PYTANIE 4 C.D.

- Udostępnimy dane oryginalne (niewyczyszczone, surowe dane), żeby nie wzbudzić podejrzeń co do rzetelności próby. Poza tym, czyszczenie danych trwa aż sześć miesięcy, co znacznie opóźniłoby kontrolowanie próby przez komisję, co z kolei mogłoby być poczytane jako nasza zła wola i chęć ukrycia ewentualnej nierzetelności.