Warsztaty badawcze - projekt 7

Adam Biesiada, Marcin Kosiński,
Piotr Prostko, Marta Sommer

3 Grudnia 2014

Pytanie 1a

Analizę planujemy dla hipotezy:

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

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

```
[1] 395.9923
```

```r
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. Dodatkowo SIREN jest podawany co 3 miesiące, więc szansa wykrycia efektu w trakcie trwania próby jest niewielka chyba, że będzie on naprawdę wyraźny.

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

$$\hat{\mu_S} = \bar{X_S} = \frac{X_1 + \cdots + X_{mk}}{mk} \sim \mathcal{N}(\frac{\mu_S mk}{mk}, \frac{\sigma\sqrt{mk}}{mk}) = \mathcal{N}(\mu_S, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}})$$

$$\hat{\mu_S} - \hat{\mu_L} \sim \mathcal{N}(\mu_S, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}}) - \mathcal{N}(\mu_L, \frac{\sigma}{\sqrt{mk}}) \overset{\mathbb{H}_0}{=} \mathcal{N}(0, \frac{\sigma\sqrt{2}}{\sqrt{mk}})$$

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

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

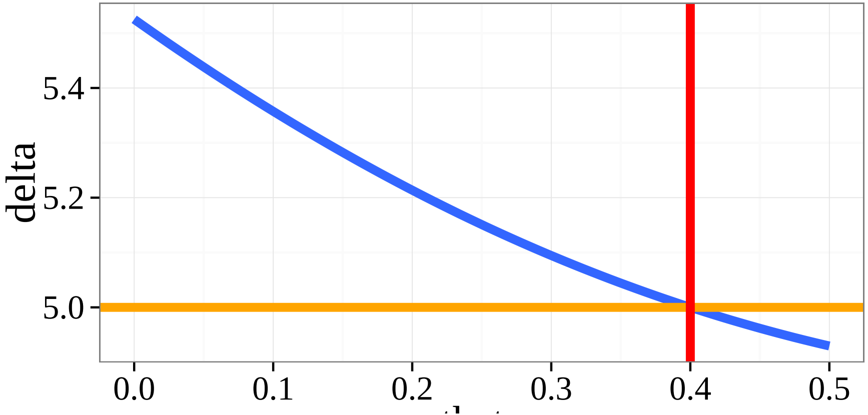
zaś w języku funkcji z pakietu gsDesign

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

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])})
```

```
Warning: package 'ggthemes' was built under R version 3.1.2
```



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	spend
1	135.286	2.961	0.002	0.002
2	270.572	2.094	0.018	0.017
3	405.857	1.710	0.044	0.031

```
# 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	spend
1	204.295	2.450	0.007	0.007
2	306.442	2.001	0.023	0.018
3	408.589	1.733	0.042	0.025

Pytanie 3

Pytanie 4

- Udostępnimy IDMC wszystkie dane tzn. status próby (tempo rekrutacji, czas trwania próby), dane o różnicach w skuteczości leczenia SIREN-em i LUCENTIS-em oraz dane dotyczące efektów ubocznych. W skład komisji wchodzą eksperci z różnych dyscyplin - w ten sposób każdy znajdzie coś dla siebie. Ukrywnie 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 pórby, a nie na wnioskowanie o różnicach w efektach leczenia. Natomiast dane o efektach leczenia zaślepiamy, żeby opinia ekspertów nie była obciążona ich własnymi przekonaniami.

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.