

Màster en Estadística i Investigació Operativa

Títol: *Disseny d'assaig clínic seqüencial de comparació de temps de supervivència amb aproximació bayesiana i models d'Ahmed i Beta-Binomial*

Autor: Valentí Navarro Pérez

Director: David Rosell / Josep Ginebra

Departament: Dept. Estadística i Investigació Operativa

Convocatòria: Gener/Febrer 2011

:



Facultat de Matemàtiques
i Estadística

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Treball de Màster:

Disseny d'assaig clínic seqüencial de comparació de temps de supervivència amb aproximació bayesiana i models d'Ahmed i Beta-Binomial.

Estudiant: Valentí Navarro

Directors de treball de Master:

David Rossell

Josep Ginebra

Màster en Estadística i Investigació Operativa.

Facultat de Matemàtiques i Estadística

Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet

Institut de Recerca Biomèdica.

Dedicatòria: A la meva filla Núria, fidel representació de les ganes de viure, que va nèixer junt amb aquest treball.

Índex de continguts

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Introducció..... | 7 |
| 1.1 | El projecte de recerca a la Unitat d'Investigació Clínica. Assaigs en fase contínua..... | 7 |
| 1.1.1 | Antecedents i estat actual del tema..... | 7 |
| 1.1.1.1 | Antecedents..... | 7 |
| 1.1.1.2 | Estat actual del tema..... | 8 |
| 1.1.2 | Justificació i objectius de la línia d'investigació..... | 8 |
| 1.1.3 | El Treball de Màster dins aquesta línia..... | 9 |
| 1.2 | Ètica..... | 9 |
| 1.2.1 | Mínim nombre de pacients que permetin una decisió..... | 9 |
| 1.2.2 | Paradoxa: Disseny Òptim de Simon fase II. Regla de decisió. Per què continuar?..... | 10 |
| 1.3 | Possibilitats..... | 11 |
| 1.3.1 | Dissenys seqüencials amb aproximació freqüentista..... | 11 |
| 1.3.2 | Dissenys seqüencials amb aproximació Bayesiana..... | 12 |
| 1.4 | ICO-BEVA-08. L'estudi clínic associat..... | 13 |
| 1.4.1 | Objectiu principal..... | 14 |
| 1.4.2 | Objectius secundaris..... | 14 |
| 1.4.3 | Altres característiques de l'estudi..... | 15 |
| 1.4.4 | Definicions:..... | 15 |
| 1.5 | Objectius del disseny..... | 15 |
| 2 | Models bayesians emprats..... | 16 |
| 2.1 | Model exponencial – gamma inversa..... | 17 |
| 2.1.1 | Model i definicions..... | 17 |
| 2.1.2 | Cercant els valors de la distribució a priori..... | 18 |
| 2.2 | Model de supervivència: Model d'Ahmed..... | 18 |
| 2.3 | Model Beta-Binomial..... | 20 |
| 2.3.1 | Distribució a priori..... | 20 |
| 2.3.2 | Distribució a posteriori..... | 21 |
| 3 | Metodologia del disseny..... | 22 |
| 3.1 | Especificació de les hipòtesis d'eficàcia (unplugging)..... | 22 |
| 3.2 | Regles de decisió i decisió terapèutica..... | 23 |
| 3.3 | Aplicació dels models probabilístics pel al disseny de l'assaig..... | 25 |
| 3.3.1 | Prova d'hipòtesi per a la raó de riscos (hazard ratio)..... | 25 |
| 3.3.1.1 | Plantejament de les hipòtesis..... | 25 |
| 3.3.1.2 | Distribució a posteriori empírica de la raó de risc (HRR)..... | 26 |
| 3.3.1.3 | Regla de decisió d'eficàcia..... | 27 |
| 3.3.2 | Proves d'hipòtesi per a la seguretat dels tractaments..... | 28 |
| 3.3.2.1 | Plantejament de les hipòtesis..... | 28 |
| 3.3.2.2 | Regla de decisió de toxicitat..... | 28 |
| 3.4 | Desenvolupament de l'assaig..... | 29 |
| 3.5 | Cerca del millor disseny d'assaig..... | 33 |
| 3.5.1 | Algorisme de simulació de dades..... | 33 |
| 3.5.2 | Propietats freqüentistes de l'assaig: Taxes de resultats falsos..... | 34 |
| 3.5.3 | Característiques operacionals (Operating Characteristics)..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 4 Resultats..... | 35 |
| 4.1 Descripció de les variables..... | 35 |
| 4.1.1 Paràmetres a priori del model..... | 36 |
| 4.1.2 Variables de disseny de l'assaig..... | 36 |
| 4.1.2.1 Arguments del test..... | 37 |
| 4.1.2.2 Regles d'stop..... | 37 |
| 4.1.2.3 Mida de mostra màxim i avaluacions..... | 38 |
| 4.1.3 Variables d'escenari..... | 38 |
| 4.1.4 Variables de simulació..... | 39 |
| 4.2 Estratègia pràctica de simulació..... | 39 |
| 4.3 Simulacions sota la hipòtesi d'equivalència..... | 39 |
| 4.3.1 Cas $n_{max}=300$ | 41 |
| 4.3.2 Cas $n_{max}=100$ | 42 |
| 4.4 Simulacions per a l'obtenció de la potència..... | 43 |
| 4.4.1 Cas $n_{max}=300$ | 43 |
| 4.4.2 Cas $n_{max}=100$ | 46 |
| 4.5 Estudi de l'efecte de la toxicitat en els dissenys | 48 |
| 5 Discussió..... | 56 |
| 6 Conclusió i treballs futurs..... | 57 |
| 6.1 Conclusió..... | 57 |
| 6.2 Treballs futurs..... | 58 |
| 7 Bibliografia..... | 59 |
| 8 Apèndix..... | 60 |
| 8.1 Taules de simulació..... | 60 |
| 8.1.1 Simulació sobre la hipòtesi nul·la cas $N=300$ | 61 |
| 8.1.2 Simulació sobre la hipòtesi nul·la cas $N=100$ | 62 |
| 8.1.3 Simulació de la potència per al cas $N=300$ | 63 |
| 8.1.4 Simulació de la potència per al cas $N=100$ | 68 |
| 8.2 Càlcul de la versemblança en el model d'Ahmed..... | 70 |
| 8.3 Càlcul dels paràmetres d'una distribució beta donades l'esperança i variança..... | 71 |

1 Introducció.

1.1 El projecte de recerca a la Unitat d'Investigació Clínica. Assaigs en fase contínua.

1.1.1 Antecedents i estat actual del tema

1.1.1.1 Antecedents.

El desenvolupament d'una nova teràpia està composta de diverses etapes experimentals, sent la darrera part experiments en humans. Les implicacions ètiques, de regulació i econòmiques fan que l'esquema experimental fins la indicació d'una teràpia es divideixi bàsicament en tres fases: El fase I: que pretén trobar la manera òptima en que es subministra la teràpia (dosi màxima tolerada i esquema de tractament); el fase II que, seleccionant millor la població busca les primeres dades d'eficàcia que permetin valorar si aquesta és prou prometedora, estenent a més l'estudi de la toxicitat; i el fase III que és el que compara la teràpia experimental amb l'estàndard.

No tenim dades generals per a la totalitat de teràpies, tot i que existeixen estudis sobre drogues. Segons DiMasi i Grabowsky 2007, la mitjana d'anys de desenvolupament clínic d'una droga a oncologia és de 7.8, entenent com a desenvolupament clínic el temps transcorregut entre en començament de la fase I fins l'inici de la fase d'aprovació als organismes reguladors, un cop superat un o diversos fase III. A més el transcurs de les fases és selectiu ja que pot ser que la droga sigui massa tòxica en humans, o bé no s'observin respostes tumorals o bé siguin inferiors a la droga estàndard indicada. De fet el 24.2 % de les drogues estudiades no van superar el fase I; de les que sí només el 59.4 % van passar al fase III i d'aquestes només el 57.1 % van arribar a la fase d'aprovació.

En nombre de dissenys estadístics emprats en els assaigs clínics a cadascuna de les fases és força reduït i els tipus són en ocasions molt clàssics. Això es pot deure a que les altes inversions fetes per desenvolupar la teràpia en la fase pre-clínica obliga no jugar-se-la amb dissenys més innovadors però poc reconeguts per les autoritats. Els dissenys clàssics poden ser un camí llarg però segur. Un exemple és el disseny3+3 proposat per Storer (1989) en fase I molt ineficient estadísticament però que a la pràctica ha demostrat ser molt popular. El disseny òptim de Simon per a assaigs fase II és el més popular a oncologia. Aquest disseny fa dos tests d'hipòtesi (un de mínima eficàcia i un altre d'eficàcia esperada), però un inconvenient és que no

integra factors pronòstics dins la decisió, i que només fa un anàlisi interí. Els dissenys fase III són aquells en que comparem dues corbes de supervivència mitjançant o bé el hazard rate ratio d'un model de supervivència exponencial., o bé agafant un punt en el temps i comparant els valors de les corbes de supervivència en aquell punt, aquesta darrera opció menys popular.

Les variables resposta rellevants a oncologia són tres: La resposta tumoral ,que és l'efecte del tractament sobre la quantitat de tumor mesurada per tècniques radiològiques. La supervivència ; és a dir temps entre l'inici d'un tractament fins un esdeveniment (o bé la mort o bé altres com la progressió tumoral, etc..). Per últim tenim la toxicitat manejable; variable la qual serà dicotòmica (0: No toxicitat o toxicitat manejable i 1: toxicitat no manejable o greu).

1.1.1.2 Estat actual del tema.

Paral·lelament als dissenys clàssics s'havien anat proposant models alternatius amb enfoc bayesià, com el continual reassessment method de O'Quigley (1996), per a fase I; o el de Tall i Simon (1995) per a fase II. També existeix des de fa temps com alternativa als dissenys de mida de mostra fix, els dissenys seqüencials, com el que proposà Armitage basat en bandes de significació avaluades en cada observació resultant per prendre una decisió pacient a pacient. De manera similar Pocock (1977) proposà fer-ho no pacient a pacient sinó per grups de pacients. Ambdós tipus d'enfocs es basen en la idea de minimitzar el nombre de pacients inclosos que permeti prendre una decisió, dins d'uns errors prèviament fixats, en el mínim temps possible. Això té l'avantatge ètic de què en quant tenim suficient evidència, prenem una decisió, i no tractem pacients de més. Altres intencions són les de minimitzar temps i cost.

Darrerament ha aparegut protocols d'assaig que intenten combinar dues fases (fase I/II, fase II/III) tant en aproximacions freqüentistes com en bayesianes. La intenció d'aquests és la de reduir temps de transició entre fases, aprofitant a més els pacients del fase I per al fase II, quedant en la mateixa base de dades, fet que fins fa poc no passava.

1.1.2 Justificació i objectius de la línia d'investigació.

Però els dissenys d'assaigs clínics clàssics de mida de mostra fixa, dins d'aquest esquema té entre d'altres, tres crítiques: la primera és que molta de la informació de les fases prèvies no s'aprofita en les posteriors, la segona que el temps entre que es prova per primera vegada en humans la nova teràpia fins que s'arriba a la indicació es massa llarg, i la tercera és que poques vegades s'ha quantificat l'efecte de la relació entre les variables toxicitat, resposta i supervivència. Tant l'enfoc seqüencial com l'aproximació bayesiana podran contribuir positivament a reduir el temps de desenvolupament d'aquestes teràpies, aconseguint de pas acumular la informació obtinguda en etapes prèvies dins la distribució a priori. Alguns autors fins i tot han arribat a modelar de manera conjunta resposta i toxicitat de manera seqüencial i amb aproximació freqüentista com el de Conaway i Petroni. Però aleshores, per què no s'han fet servir amb regularitat a la pràctica?.

Els objectius de la línia de recerca empresa per la Unitat d'Investigació Clínica de l'ICO-L'Hospitalet són els d'estudiar aquests nous dissenys i com s'han d'aplicar. Un altre és descriure quines estratègies han sigut les òptimes en el sentit de que han minimitzat el temps entre primer tractament en humans fins la indicació, i en el sentit d'eficiència estadística i d'aprofitament de la informació en diverses fases. Per últim l'altre objectiu és arribar a proposar un disseny de fase contínua que reuneixi els requisits de seqüencialitat o actualització contínua de la informació per a totes les fases, i que integri totes les variables d'interès dins el mateix model. Per poder complir amb els objectius del projecte caldrà arribar a entendre la metodologia dels dissenys que s'estan aplicant i dels que s'estan proposant.

1.1.3 El Treball de Màster dins aquesta línia.

Un cop explicat quin és l'objectiu de la línia d'investigació que s'està duent a terme a la Unitat d'Investigació Clínica cal explicar com hi encaixa aquest treball de màster. En la etapa prèvia a aquest treball de màster hem estat estudiant alguns de les diferents aproximacions (bayesiana i seqüencial). Durant el període de formació dins el màster d'estadística la formació ha estat sobre dissenys d'assaigs clínics, estadística bayesiana i dissenys seqüencials freqüentistes. Hem pogut comprovar que totes dues aproximacions ens permeten prendre una decisió sense haver d'esgotar el màxim nombre de pacients reclutats, el primer requisit. En canvi sembla més natural afegir informació de les fases prèvies dins l'enfoc bayesià, mentre que en l'aproximació freqüentista podria ser complicat. A més, les eines de l'estadística bayesiana (distribucions a posteriori, tests d'hipòtesis amb més de dues hipòtesis plausibles) són més flexibles de cara a plantejaments més complexos. En els darrers anys l'estadística bayesiana ha tingut més presència del que venia sent habitual amb la incorporació dels les Cadenes de Markov i Mètode de Montecarlo en l'obtenció de la distribucions a posteriori. Per tant és relativament senzill fer-lo servir i ens hem decidit pels dissenys bayesians.

Decidits a fer servir l'aproximació bayesiana per al nostre objectiu d'aconseguir un disseny d'assaig clínic, el següent pas consisteix en controlar la metodologia de l'assaig clínic bayesià seqüencial. Aquest treball de màster és l'aplicació d'un tipus d'assaig clínic bayesià seqüencial a un estudi real que es durà a terme en l'ICO-L'Hospitalet.

1.2 Ètica.

1.2.1 Mínim nombre de pacients que permetin una decisió.

L'assaig clínic per definició són experiments realitzats en éssers humans. De vegades en persones sanes i de vegades en malalts.. El càncer, que és l'àmbit de treball de l'ICO, precisa de medicaments o teràpies força agressives. Els tractaments de quimioteràpia o radioteràpia tenen com a objectiu trencar l'ADN de les cèl·lules canceroses, i les noves teràpies a diàna també suposen un fort trasbals per a les cèl·lules tant tumorals com sanes. És per això que en totes les fases dels assaigs clínics en càncer es fan servir malalts, i no persones sanes, ja que no podem administrar tractaments a persones sanes degut a que els canvis

genètics que els hi produiríem resulten irreversibles.

El càncer és una malaltia molt estigmatitzada i la comunicació al pacient de que el pateix, li produeix un fort impacte emocional. Li produeix una gran sensació de desampar i per tant està disposat a qualsevol cosa per tal de curar-se. D'aquesta situació seria molt fàcil aprofitar-se'n, i és per això que els assaigs clínics estan fortament regulats per llei i controlats per diferents institucions. Els protocols d'assaig clínic han de passar pels comitès d'ètica, on s'avaluen entre d'altres el procediment d'informació al pacient; el consentiment informat i el disseny estadístic. El procediment d'informació al pacient i el consentiment informat garanteix que quedin per escrit els objectius de l'assaig, les proves a les que se sotmetrà el pacient, una explicació dels drets i deures del pacient, i una actualització tant dels efectes beneficiosos esperats com els efectes perjudicials de la teràpia en estudi. La participació en un assaig clínic és totalment voluntària. El disseny estadístic també s'inclou dins l'avaluació del comitè d'ètica ja que un requisit de l'assaig clínic és que ha de ser conclouent en els seus procediments i hipòtesis, entre d'altres motius per tal de que la participació dels pacients no sigui debades. La participació d'un pacient en un assaig clínic és un gran acte de generositat per part dels malalts i així ha de ser entès.

Aquest fet ens obliga a fer recerca sobre dissenys d'assaigs clínics que permetin arribar a una decisió conclouent sobre la teràpia estudiada amb el mínim nombre de pacients participants. Pensem que no és ètic el disseny d'un assaig on el nombre de pacients no permetin arribar a una decisió conclouent (underpowered trials). Tampoc és ètic un assaig que fa servir més pacients dels que aquells estrictament necessaris per prendre una decisió. Els dissenys seqüencials són per tant més ètics que els de mida de mostra fixada.

1.2.2 Paradoxa: Disseny Òptim de Simon fase II. Regla de decisió. Per què continuar?.

Posarem un exemple. Suposem que volem fer un assaig fase II amb per un tractament en una malaltia on el mínim exigible d'eficàcia és una taxa de resposta del 15 %, i volem provar una taxa del 30%. Assumim un error de tipus I freqüentista del 10 % i un error tipus II del 20 %.

El disseny més habitual és l'Òptim de Simon (1989) en dues etapes per variables dicotòmiques. Classificarem el resultat del tractament sobre un pacient en "resposta" o "no resposta". La primera etapa consisteix en reclutar pacients fins n_1 i veure si hem aconseguit r_1 respostes. En cas negatiu es tanca el reclutament i decidim descartar el tractament perquè no assoleix el mínim d'eficàcia. Si el nombre de respostes és superior a r_1 decidim que la teràpia assoleix el mínim d'eficàcia, i continuem el reclutament fins n pacients (n_1+n_2). Quan assolim el total de pacients comprovem si hem observat r respostes (r_1+r_2) i en cas afirmatiu direm que la teràpia assoleix l'eficàcia que volíem demostrar.

Aplicant aquest disseny (dibuix 1) a l'exemple anterior i des de la web (veure bibliografia) obtenim el següent:

| Your input | | |
|---|----------------|---------------|
| Alpha | -----> | 0.10 |
| Beta | -----> | 0.20 |
| Response Probability of Poor Drug (P0) | ----> | 0.15 |
| Response Probability of Good Drug (P1) | ----> | 0.30 |
| Result | | |
| Optimal Two Stage Design | Optimum Design | MinMax Design |
| First Stage Sample Size (n1) | 19 | 18 |
| Upper Limit For 1st Stage Rejection of Drug (r1) | 3 | 2 |
| Maximum Sample Size (n) | 39 | 37 |
| Upper Limit for 2nd Stage Rejection of Drug (r) | 8 | 8 |
| Expected Sample Size If Response Probability = P0 | 25.32 | 27.89 |
| Probability of Early Termination at P0 | 0.68 | 0.48 |

Dibuix 1: Exemple de Disseny de Simon.

Imaginem-nos que en la primera etapa hem reclutat 17 pacients i en cap d'ells hem obtingut resposta. Hauríem de reclutar fins 19?. Hem de tractar dos pacients més només perquè l'assaig ens diu que hem d'assolir 19?. En cas de no reclutar fins els 19 pacients i parem en 17, estem garantint l'error de tipus I i l'error de tipus II que havíem previst?. Un altra situació seria que després de 19 pacients hem obtingut 10 respostes. Hem de continuar aleshores reclutant pacients ?. A més pensem que poden haver-hi toxicitats greus que facin dubtar de la seguretat de la teràpia. Però: hi ha prou evidència de que un producte que és eficaç no és massa tòxic?.

El cas del disseny de Simon no és massa greu perquè normalment el ritme de reclutament fa que s'incloguin els "n" pacients i que no sapiguem les respostes fins al cap d'un temps, amb el qual és difícil que es donin aquestes situacions. Però, i en un fase III?. És per això que hem d'anar cap a dissenys que permetin aturar el reclutament l'abans millor sense perjudici dels errors tipus I i tipus II que estem assumint, i que sigui prou flexible com per tenir altres variables (toxicitat) en compte.

1.3 Possibilitats.

1.3.1 Dissenys seqüencials amb aproximació freqüentista.

Els dissenys seqüencials són aquells dissenys freqüentistes en que els anàlisis es realitzen de manera contínua. El procediment consisteix en anar fent tests d'hipòtesis fins que el nostre estadístic compleix una regla de decisió (per exemple $\bar{X}n > Z_{1-\alpha/2}\sigma/\sqrt{n}$). Per tant esperaríem que n fos la mínima. Aquest procediment té diferents problemes:

- "Mostreig cap a una conclusió coneguda per endavant": . Si tenim en compte una regla de decisió basada en l'exemple anterior i anem fent tests fins que descartem la hipòtesi nul·la ens trobaríem amb que l'error de tipus I seria més gran que l'alfa degut a que estem fent múltiples tests. A més anàlisis, més gran es fa l'error tipus I. Caldria aleshores ajustar l'error α d'alguna manera.
- "n pot ser infinit": Per atzar de vegades l'esperança de n ($E[n]$) podria arribar a ser infinit. Per tant sempre hem d'imposar regles anomenades "terminals", que són aquelles en que arribats a una n

màxima tenim un criteri per prendre una decisió.

Per evitar això aquests tests s'acaben conformant com si l'estadístic de contrast S_k fos una sèrie temporal $S(t_1), S(t_2), \dots, S(t_k)$ que va de $t_1=0$ a $t_k=1$ (n màxima), on el nombre d'anàlisis totals que farem serà K , sent la n màxima quan fem el K -èssim anàlisi i allà on s'assoleix el màxim grau d'informació. En comptes de treballar amb la distribució de l'estadístic se sol treballar amb la funció score i amb la matriu d'informació de Fisher.. Mitjançant mètodes numèrics podem calcular les bandes de decisió que fan que al final amb K anàlisis obtindrem l'error de tipus I desitjat.

Hi ha però un parell d'inconvenients. El primer és que treballem amb distribucions asimptòtiques (aproximades). El segon és que no hi ha una única manera d'arribar a obtenir un error de tipus I, ja que depèn del tipus de bandes de decisió que escullis. Hi ha entre d'altres:

- O'Brien i Fleming: Són amples al començament i es fan estretes al final.
- Pocock: Són quasi bé igual d'amples per a tota t .
- Power family i Hwang-Shi-DeCani: Depenen d'un paràmetre el qual pots fer que siguin linealment més amples al començament i més estrets al final o viceversa.

Aquests dissenys són molt elàstics i són àmpliament aplicats en la pràctica habitual però:

- Hi ha infinites maneres de configurar les bandes de decisió i la n per tant variarà segons apliquem aquest criteri o un altre.
- Els tipus de tests només permet la hipòtesi nul·la i la alternativa.
- Es basen en resultats asimptòtics i la validació del model no és senzilla.
- Només permeten considerar una variable de resposta, per exemple, no podem monitoritzar eficàcia i seguretat a la vegada quan l'eficàcia es mesura en termes de supervivència.

A més nosaltres som més ambiciosos i volem intentar que la informació dels assaigs previs fase II puguin ser aprofitada per al fase III, fet que no queda clar que es pugui realitzar dins aquest context.

1.3.2 Dissenys seqüencials amb aproximació Bayesiana.

L'aproximació bayesiana ens ofereix una manera diferent de fer inferència i decisió. Partim sempre d'una informació a priori, que és actualitzada amb la informació obtinguda d'una mostra, mitjançant la funció de versemblança, per obtenir finalment una informació a posteriori del nostre paràmetre d'interès. Tot es redueix en obtenir la distribució a posteriori, amb la qual farem tota la inferència. La posteriori també es fa servir per prendre decisions, que potencialment es pot integrar amb altres elements com factor de Bayes i les funcions de pèrdua.

Existeixen dissenys d'assaigs clínics bayesians per a una n fixada. En canvi a nosaltres ens interessen procediments seqüencials amb múltiples avaluacions. Per sort, quan es tracta d'encarar el problema de la seqüencialitat o de l'avaluació contínua, a diferència dels tests seqüencials, els models bayesians no es veuen afectats a l'hora de fer tests múltiples. És més, la mecànica bàsica dels seqüencials sorgeix de

manera natural i no cal crear cap mecanisme extra per obtenir-la. El plantejament és el següent:

Sigui X_1, X_2, \dots, X_n una realització d'una distribució amb funció de probabilitat conjunta,

$$P(X_1, X_2, \dots, X_n | \theta) = \prod_{i=1}^n P(X_i | \theta) \quad ,$$

tindrem:

- i. Una distribució a priori. $\pi(\theta)$.
- ii. La funció densitat o funció de probabilitat $P(X_1, X_2, \dots, X_n | \theta)$
- iii. I mitjançant el teorema de Bayes trobem la funció a posteriori (exemple cas continu).

$$\pi(\theta | X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{\pi(\theta) \cdot P(X_1, X_2, \dots, X_n | \theta)}{\int_{\omega} \pi(\theta) \cdot P(X_1, X_2, \dots, X_n | \theta) d\theta} \quad ,$$

on ω és l'espai de possibles valors de θ .

Doncs bé, si considerem ara una nova observació X_{n+1} , considerarem la posteriori anterior com a priori actual, la versemblança ara la compondrà aquesta nova dada i la nova posteriori es calcularà de la següent manera:

$$\pi(\theta | X_1, X_2, \dots, X_n, X_{n+1}) = \frac{\pi(\theta | X_1, X_2, \dots, X_n) \cdot P(X_{n+1} | \theta)}{\int_{\omega} \pi(\theta | X_1, X_2, \dots, X_n) \cdot P(X_{n+1} | \theta) d\theta}$$

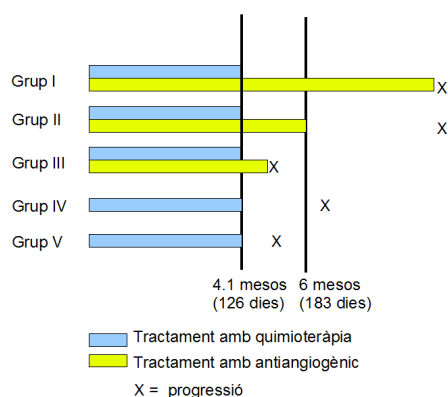
Per tant es tracta d'actualitzar la informació mitjançant el teorema de Bayes. L'avantatge d'aquest model és que sí permet assolir bona part dels nostres requeriments. En primer lloc és fàcil incorporar una o varies avaluacions durant el reclutament per aturar l'assaig en qualsevol moment evitant els perjudicis ètics. En segon lloc permet incorporar informació d'assajos de fases anteriors mitjançant la distribució a priori, amb el qual podríem reduir la mida de mostra màxima i per tant el temps de durada del desenvolupament de la nova teràpia. En tercer lloc podem introduir regles d'aturada basada no només en la variable principal de l'assaig sinó que també es podrà aturar per raons de seguretat amb un criteri estadístic.

1.4 ICO-BEVA-08. L'estudi clínic associat.

El treball de màster és el disseny estadístic de l'estudi clínic associat anomenat ICO-BEVA-08. Aquest estudi vol conèixer, en pacients amb càncer de colon metastàtic tractats amb antiangiogènics dins la seva indicació aprovada, quines conseqüències poden tenir la suspensió o el manteniment de l'esmentat tractament fins la progressió. Per tal d'estudiar-ho s'exploraran de forma comparativa cinc grups (veure dibuix 2).

- Grup 1: Pacients que reben tractament combinat de quimioteràpia estàndard amb un antiangiogèn fins la progressió.

- Grup 2: Pacients que reben un tractament combinat de quimioteràpia estàndard amb un antiangiogènec durant 6 mesos i continuen en observació fins la progressió.
- Grup 3: Pacients que reben un tractament combinat de quimioteràpia estàndard amb un antiangiogènec i que experimenten la progressió abans de 6 mesos.
- Grup 4: Pacients que reben un tractament de quimioteràpia estàndard, discontinuen el tractament i són seguits fins la progressió.
- Grup 5: Pacients que reben un tractament de quimioteràpia estàndard i experimenten la progressió abans dels 6 mesos.



Dibuix 2: Esquema de l'estudi ICO-BEVA-08.

1.4.1 Objectiu principal.

- Estudiar els paràmetres relacionats amb l'eficàcia dels tractaments: la taxa de respostes objectiva, la supervivència lliure de progressió i la supervivència global dels grups esmentats:
- Estudiar els canvis biològics relacionats amb la angiogènesi que es produeix en el moment de la progressió en els diferents grups de pacients i la seva potencial correlació amb el benefici clínic dels mateixos, observats a nivell de tècniques d'imatge funcional (RNM) i a nivell de biomarcadors moleculars de la angiogènesi tumoral, determinats en mostres de sèrum i orina en pacients.

1.4.2 Objectius secundaris.

- Determinar si alguns dels biomarcadors moleculars de l'angiogènesi podrien ser el factor predictiu en termes de la supervivència lliure de progressió i supervivència global que indiqués absència de resposta al tractament o bé de resposta curta.
- Establir si, basats en els esmentats indicadors predictius, es podrien aconsellar o desaconsellar la continuació del tractament antiangiogènec fins o més enllà de la progressió tumoral.

1.4.3 Altres característiques de l'estudi.

Aquest estudi té un disseny observacional prospectiu i unicèntric però el que sí farem és comparar el grup 1 i el grup 2 com si d'un assaig clínic es tractés. El disseny i les regles de decisió faran referència sobretot a aquests dos grups, tot i que es farà servir també la inferència bayesiana com a base per a l'estudi dels altres grups.

La malaltia estudiada és el càncer de colon metastàtic en pacients candidats a tractament amb Bevacizumab associat a una quimioteràpia. La variable principal de l'assaig serà la supervivència lliure de progressió, i com a variables secundàries d'eficàcia s'obtindran la supervivència global, la resposta tumoral i com a variable secundària de seguretat s'obtindrà la taxa de toxicitat en cadascuna de les branques. El promotor de l'estudi és l'Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet. A més s'obtindran biomarcadors moleculars de la angiogènesi per comprovar si són factors predictius en termes de supervivència lliure de progressió.

Els pacients es seleccionaran segons els criteris clínics emprats a la pràctica habitual, així com l'esquema de tractament. Les proves d'imatge es faran cada 3 mesos durant el tractament i posteriorment fins objectivar la progressió.

Es realitzara ressonàncies magnètiques (RMNs) per avaluar la musculatura tumoral en una superpoblació de pacients per a valorar els canvis a la resposta i a la progressió. S'aplicaran els criteris RECIST per avaluar la resposta tumoral.

1.4.4 Definicions:

- Supervivència lliure de progressió: Interval de temps des de l'inici del tractament fins la progressió o bé la mort per qualsevol causa.
- Taxa de resposta: És el nombre de respostes completes (desaparició total d'imatges tumorals) més el nombre de respostes parcials (reducció de més del 25 % de la càrrega tumoral respecte millor situació) entre el total de pacients.
- Temps fins la progressió: És l'interval de temps entre el primer tractament i la primera evidència objectiva de progressió. Aquest no compta la mort com a event sinó com a censura.
- No responedor: És qualsevol pacient que rep un tractament i experimenta progressió de la malaltia o mor per progressió de la malaltia o bé deté el seu tractament per toxicitat no manejable.

1.5 Objectius del disseny.

Com hem esmentat abans ens centrarem en comparar el grup 1 i el grup 2. Per tant serà un estudi comparatiu de dues branques de tractament.

- Grup 1: Pacients que reben tractament combinat de quimioteràpia estàndard amb un antiangiogènec fins la progressió.
- Grup 2: Pacients que reben un tractament combinat de quimioteràpia estàndard amb un antiangiogènec fins els 6 mesos i continuen en observació fins la progressió.

Per tant la població en estudi serà:

- Pacients amb més de 18 anys diagnosticats de càncer colo-rectal metastàtic amb indicació de tractament mèdic que reuneixi condicions per a rebre tractament amb quimioteràpia estàndard.
- Pacients que no hagin experimentat als 6 mesos des de l'inici de tractament progressió tumoral.

La variable principal serà la supervivència lliure de progressió, i a més considerarem la variable Toxicitat no manejable. Aquesta és una variable dicotòmica que pren valor 1 si el pacient pateix toxicitat i 0 en cas contrari.

Definirem el HRR (hazard rate ratio) o raó de taxa de riscos entre el grup 1 i el grup 2 de la següent manera:

$$HRR = \frac{\lambda_{G1}}{\lambda_{G2}}$$

I aleshores realitzarem el següent test d'hipòtesis:

H1: $HRR < 0.65$

H2: $HRR \in [0.65-1.54]$

H3: $HRR > 1.54$

Regles de decisió:

- Si $P\{HRR \in [0.65-1.54]\} > \rho_{HRR}$ aleshores direm que G1 és igual d'eficaç que G2 (equivalent).
- Si $P\{HRR < 0.65\} > \rho_{HRR}$ aleshores direm que G1 és superior a G2.
- Si $P\{HRR > 1.54\} > \rho_{HRR}$ aleshores direm que G2 és superior a G1.

A més introduïrem regles d'stop de seguretat de les branques de tractament en cas de toxicitat inacceptable. Més endavant entrarem en detall sobre les regles de decisió.

2 Models bayesians emprats.

Anem a proposar un disseny que tindrà en compte com a variables resposta dues variables, la supervivència lliure de progressió (variable de supervivència) i la toxicitat (variable dicotòmica). En aquesta secció descriurem les bases dels dos models bayesians que farem servir per modelar la supervivència lliure de progressió i la toxicitat.

2.1 Model exponencial – gamma inversa.

2.1.1 Model i definicions.

Recordem la funció densitat de la distribució exponencial:

$$f(x|\lambda) = \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot x} \text{ on } E[X] = 1/\lambda, \text{ Var}[X] = 1/\lambda^2.$$

Definició: Sigui $\lambda \in (0, \infty)$, direm que λ segueix una distribució Gamma-Inversa $GI(\alpha, \beta)$ si té com a funció densitat la següent:

$$f(\lambda|\alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda}\right)^{\alpha+1} \cdot \exp\left(\frac{-\beta}{\lambda}\right) \text{ on } \alpha > 0 \text{ és el paràmetre de forma i } \beta > 0 \text{ és el paràmetre}$$

d'escala.

Propietats:

1. $E[\lambda] = \frac{\beta}{\alpha - 1}$ Per a $\alpha > 1$,
2. $Moda[\lambda] = \frac{\beta}{\alpha + 1}$ i
3. $Var[\lambda] = \frac{\beta^2}{(\alpha - 1)^2(\alpha - 2)}$ per $\alpha > 2$.

La funció distribució és:

$$F(\lambda|\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha, \beta/\lambda)}{\Gamma(\alpha)}$$

Suposem ara que tenim una mostra d'una v.a. Exponencial(λ) on λ es distribueix com una Gamma-Inversa a priori. Aleshores estarem parlant d'un model conjugat ja que la posteriori també és una Gamma-Inversa. És a dir:

$$\text{Priori: } GI(\lambda|\alpha, \beta) \quad \pi(\lambda) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda}\right)^{\alpha+1} \cdot \exp\left(\frac{-\beta}{\lambda}\right)$$

$$\text{Versemblança: } L(X_1, X_2, \dots, X_n|\lambda) = \lambda^n \cdot e^{-\lambda \sum_{i=1}^n x_i}$$

$$\text{Posteriori: } GI(\lambda|\alpha+n, \beta+\sum x_i) \quad \pi(\lambda|X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{\beta^{\alpha+n}}{\Gamma(\alpha+n)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda}\right)^{\alpha+n+1} \cdot \exp\left(\frac{-\beta - \sum_{i=1}^n x_i}{\lambda}\right)$$

Els detalls els podem veure al llibre de Bernardo-Smith, on surt el model Gamma-Exponencial i d'on sorgeix aquest també amb unes petites correccions de notació.

2.1.2 Cercant els valors de la distribució a priori.

Una eina que pot ser d'utilitat de cara a fixar paràmetres a priori per a més endavant és la obtenció dels paràmetres α i β per a unes esperances i variàncies fixades. Donada una esperança μ i una variància σ^2 , els paràmetres haurien de ser:

$$\alpha = \frac{\mu}{\sigma^2} + 1 \quad \text{i} \quad \beta = \frac{\mu^2}{\sigma^2} + \mu .$$

Demostració:

$$\left\{ \begin{array}{l} \mu = \frac{\beta}{\alpha - 1} \\ \sigma^2 = \frac{\beta^2}{(\alpha - 1)^2(\alpha - 2)} \end{array} \right. \Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} \alpha - 1 = \frac{\beta}{\mu}, \alpha - 2 = \frac{\beta}{\mu} - 1 = \frac{\beta - \mu}{\mu} \\ \sigma^2 = \frac{\beta^2}{\left(\frac{\beta}{\mu}\right)^2 \left(\frac{\beta - \mu}{\mu}\right)} \Leftrightarrow \frac{\mu^2}{\beta - \mu} = \sigma^2 \end{array} \right.$$

$$\mu^2 = \sigma^2(\beta - \mu) \Leftrightarrow \beta = \frac{\mu^2}{\sigma^2} + \mu$$

$$\alpha - 1 = \frac{\beta}{\mu} \Leftrightarrow \alpha = \frac{\beta}{\mu} + 1 = \frac{\beta + \mu}{\mu} = \frac{\frac{\mu^2}{\sigma^2} + \mu + \mu}{\mu} = \frac{\mu}{\sigma^2} + 2$$

Suposem que un investigador ens diu que el risc es troba en el 95 % de les ocasions dins de $\lambda=3 \pm 0.5$. Aleshores podrem obtenir els paràmetres de la priori substituint els moments teòrics pels moments mostrals: $\mu=3$ i $2\sigma=0.25$. Per tant és relativament fàcil saber quins són els paràmetres que haurem d'especificar en la priori:

$$\alpha = \frac{\mu}{\sigma^2} + 2 = \frac{3}{0.5^2} + 2 = 48 + 2 = 50 \quad \text{i} \quad \beta = \frac{\mu^2}{\sigma^2} + \mu = 48 + 3 = 51$$

2.2 Model de supervivència: Model d'Ahmed.

El model que farem servir per a modelar la funció de supervivència serà el model d'Ahmed (2007). En principi per a simular dades de supervivència necessitarem també generar no només el patró d'esdeveniments sinó també el de censure. El model que proposa Ahmed es basa en un model on tant els temps fins un cert esdeveniment com el temps fins la censura es distribueixen exponencialment. Aquest

model és convenient no només per obtenir la corba de supervivència analíticament sinó també per generar dades aleatòries dels temps d'esdeveniments i de les censurens fàcilment.

La parametrització que fa servir en l'article per l'exponencial és una mica diferent ja que el paràmetre correspon a l'esperança de la variable aleatòria exponencial. Per tant:

$$f(x|\theta) = \frac{1}{\theta} \cdot e^{-\frac{x}{\theta}}$$

El plantejament del problema és el següent: Sigui (Y_i, D_i) una mostra de n parells independents idènticament distribuïts on

- $Y_i = \min(X_i, T_i)$ és el mínim entre el temps d'esdeveniment (X_i) i el temps de censura (T_i).
- $D_i = I(X_i \leq T_i)$ és un indicador que val un quan el temps que tenim registrat és el de l'esdeveniment i zero quan el temps registrat és la censura.

Aleshores fixarem que,

$$f_{X_i}(x|\theta) = \frac{1}{\theta} \cdot e^{-\frac{x}{\theta}} \quad \text{és la distribució dels temps d'esdeveniments, i}$$

$$f_{T_i}(t|\lambda) = \frac{1}{\lambda} \cdot e^{-\frac{t}{\lambda}} \quad \text{és la distribució del temps de censura.}$$

Inicialment hem de calcular la funció de versemblança i després obtenir la distribució a posteriori. Considerant que l'expressió de funció de versemblança per censurens a la dreta és,

$$L(X_1, X_2, \dots, X_n, T_1, T_2, \dots, T_n | \theta, \lambda) = \prod_{i=1}^n [f(y_i)]^{d_i} \cdot [S(y_i)]^{1-d_i},$$

Hem de calcular la funció densitat de Y_i . Suposant que X_i i T_i són independents, un individu tindrà la següent funció densitat:

$$P(Y_i, D_i) = (P(X_i = Y_i) \cdot P(Y_i \leq T_i))^{d_i} \cdot (P(T_i = Y_i) \cdot P(Y_i = T_i))^{1-d_i}.$$

Es pot demostrar (veure article) que:

$$L(X_1, X_2, \dots, X_n, T_1, T_2, \dots, T_n | \theta, \lambda) = \left(\frac{1}{\theta} + \frac{1}{\lambda}\right)^n \cdot e^{-\left(\frac{1}{\theta} + \frac{1}{\lambda}\right) \cdot \sum_0^n y_i} \cdot \left(\frac{\lambda}{\theta}\right)^{\sum_0^n d_i} \cdot \left(\frac{\theta}{\lambda + \theta}\right)^n$$

I que les distribucions marginals a posteriori són conjugades i tenen aquesta expressió:

$$\Pi(\theta | X_1, \dots, X_n) \sim IG\left(\sum_{i=1}^n d_i + \alpha, \sum_{i=1}^n y_i + \beta\right)$$

$$\Pi(\lambda | T_1, \dots, T_n) \sim IG\left(n - \sum_{i=1}^n d_i + \alpha, \sum_{i=1}^n y_i + \beta\right)$$

Ens interessa bàsicament la distribució a posteriori de θ que és la que recull la informació que ens interessa,

que és el temps fins l'esdeveniment. Però aquest model també ens permetria calcular quina és la distribució dels temps fins la censura (λ).

2.3 Model Beta-Binomial.

En els assaigs clínics amb càncer la variable principal en la majoria de les ocasions fa referència a l'eficàcia del tractament, però com que estem tractant amb éssers humans cal afegir regles que garanteixi la seguretat dels pacients. Alguns tractaments antineoplàstics es caracteritzen per ser força agressius i de vegades la toxicitat pot fer que els pacients requereixin ingrés, o quelcom pitjor. Inicialment els assaigs tenen mecanismes d'alerta logístics generals que avaluen la seguretat, tot i que hi ha molt pocs on aquest mecanisme formin part del model estadístic en que es basa els seu disseny de l'assaig. Hi ha alguns dissenys on la variable principal és la d'eficàcia però també incorporen elements de seguretat basats en la probabilitat de toxicitat (Mark R. Conaway; PF Thall). El més lògic és que també aquest mecanisme estigui incorporat dins el model del disseny .

Incorporarem regles de seguretat per ambdues branques, de manera que el reclutament s'aturi si la probabilitat a posteriori de toxicitat compleix una certa regla. La variable de seguretat per tant tindrà influència en l'etapa tant de la cerca del millor disseny d'assaig com en la de desenvolupament del reclutament.

La més senzilla manera d'enregistrar la toxicitat és associar una variable dicotòmica (patir toxicitat greu versus no patir-la) a cadascun dels pacients. Per tant la versemblança tindrà a veure amb la distribució binomial. El model que farem servir per tractar la toxicitat serà el model Beta-Binomial. A continuació farem un repàs.

Sigui X_1, X_2, \dots, X_n una mostra d'una v.a. Bernouilli(ξ). Aleshores la funció de versemblança és proporcional:

$$L\{X_1, X_2, \dots, X_n | \xi\} \propto \prod_{i=1}^n \xi^{X_i} \cdot (1-\xi)^{1-X_i} = \xi^{\sum_{i=0}^n X_i} \cdot (1-\xi)^{n-\sum_{i=0}^n X_i}$$

2.3.1 Distribució a priori

Una bona proposta per a la distribució a priori de ξ és la distribució Beta(α, β). En primer lloc perquè el seu domini està entre zero i un, el mateix que una proporció. En segon lloc la distribució Beta($\alpha=1, \beta=1$) equival a la distribució Uniforme[0,1]. A més per a altres paràmetres la distribució beta permet moltes formes diferents (simetria o asimetria a la dreta o esquerra, etc...) i això permet adaptar la nostra informació a priori de manera senzilla. Però la propietat més atractiva de totes és que converteix el model en conjugat, ja que la distribució a posteriori serà també Beta.

Sigui $\xi \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, aleshores la funció densitat és,

$$f(\xi) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \xi^{\alpha-1} (1-\xi)^{\beta-1} .$$

Aquesta a priori pot jugar el paper d'informativa i de no informativa. Si volem incorporar informació d'un estudi anterior, un mètode senzill és el següent:

- Suposem que coneixem proporció π_0 d'un estudi previ; en concret coneixem que $E[\pi_0]=\mu_0$ i $\text{Var}[\pi_0]=\sigma_0^2$. Aleshores els paràmetres de $\xi \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, calculats de la següent manera compliran que $E[\xi]=\mu_0$ i $\text{Var}[\xi]=\sigma_0^2$
- $\beta = \frac{\mu_0 - \sigma_0^2(1-\mu_0)}{\sigma_0^2}$ i $\alpha = \beta \cdot \frac{\mu_0}{1-\mu_0}$

Un altra estratègia per incorporar informació a priori dins la distribució és la que fa servir Spiegelhalter, Abrams i Miles en el seu llibre.

- Sigui m i s la mitjana i la desviació mostral. En la normalitat sabem que $m \pm 2s$ inclou el 95 % de les dades i quan els valors d'una beta α i β son prou grans aleshores aquesta distribució s'assembla a la normal.
- Suposem que tenim informació de que el valor es troba entre dos valors v_{inf} i v_{sup} . Aleshores per simetria $m = (v_{\text{inf}} + v_{\text{sup}})/2$ i $s = m - v_{\text{inf}}$.
- Com que en una distribució beta(α, β) tenim que $m = \alpha / (\alpha + \beta)$ i $s^2 = m(1-m) / (\alpha + \beta + 1)$ aleshores és fàcil trobar els paràmetres de la beta amb les fórmules anteriors.

2.3.2 Distribució a posteriori.

Un cop trobada la distribució a priori es pot calcular fàcilment la distribució a posteriori (Berardo, J.M. and Smith, A.F.M.). Sabem que la funció a posteriori és proporcional a la priori per la versemblança, per tant:

$$\pi(\xi | X_1, X_2, \dots, X_n) = \text{Beta}\left(\alpha + \sum_{i=1}^n X_i, \beta + n - \sum_{i=1}^n X_i\right)$$

Com hem dit la distribució a posteriori és conjugada. Això facilita moltíssim els procediments ja que coneixem de manera analítica la distribució a posterior exacta. Quan en un assaig clínic avaluem la regla de seguretat sobre la toxicitat ens trobarem amb que el càlcul de la probabilitat a posteriori de que la taxa estigui, per exemple per sobre del 30 %, serà tan fàcil com avaluar directament una probabilitat sobre una distribució Beta amb paràmetres coneguts.

3 Metodologia del disseny.

3.1 Especificació de les hipòtesis d'eficàcia (unplugging).

Els test d'hipòtesi freqüentistes es basa en la família de distribució d'un estadístic, generalment un estimador puntual del paràmetre sobre el qual volem fer inferència o decisió. Una hipòtesi nul·la no és més que una distribució o conjunt de distribucions possibles. El procés de contrast d'una hipòtesi consisteix en agafar una mostra, i obtenint així una realització de l'estimador. Si aquesta realització de l'estimador dóna un valor on raonablement podem pensar que ha estat generat per la distribució o alguna de les distribucions de la família de la hipòtesi nul·la aleshores diem que “no descartem la hipòtesi nul·la”. En canvi si aquesta realització dona un valor molt allunyat del que correspondria a qualsevol de les distribucions de la hipòtesi nul·la aleshores la descartaríem. Curiosament la manera d'aproximar-nos al mecanisme generador de dades és a través de que descartem una distribució o una família de distribucions, i l'efecte és el de que reduïm l'espai de possibles valors del paràmetre.

En l'enfoc bayesià això és diferent. En principi l'element clau del mecanisme generador de les dades continua sent el paràmetre, però no té per què ser el protagonista: podríem fer proves d'hipòtesis sobre la distribució de les dades directament o sobre les prediccions. Però aquí no hi entrarem. Centrant-nos en el paràmetre, l'enfoc bayesià considera el paràmetre com una variable aleatòria, ordenant els possibles valors del paràmetre de més a menys probables. Un test d'hipòtesi bayesià consisteix en dividir el domini del paràmetre en tants subconjunts com nosaltres vulguem. En funció de la probabilitat (o densitat) a priori que li hem donat a cadascun dels valors possibles del paràmetre, tindrem que a priori un subconjunt és tant, més o menys probable que un altre. Aleshores el fet d'agafar una mostra i d'aplicar el teorema de Bayes actualitza aquesta probabilitat a priori. Després mitjançant un mecanisme de decisió, escollirem un d'entre tots els subconjunts tenint en compte la probabilitat a posteriori, o el factor de Bayes o una funció de pèrdua.

Per tant una pregunta que podem fer és: hi ha hipòtesi nul·la bayesiana?. En principi considerarem que no. Això voldrà dir que sempre que la probabilitat d'un d'aquests subconjunts sigui prou alta com per convèncer-nos de que allà estarà el paràmetre real que genera les dades, arribarem a una decisió. Això és possible en part perquè la suma de les probabilitats de cadascuna de les hipòtesis ha de donar igual a un. I per tant, si la probabilitat d'una hipòtesi és baixa és perquè la d'alguna altra és alta.

En el cas que ens aplica anem a introduir tres hipòtesis sobre el hazard ratio, la de superioritat, la d'equivalència i la d'inferioritat. Prendrem una decisió si una de les tres acaba tenint una probabilitat a posteriori prou alta. El fet de quedar-nos en un espai del paràmetre no voldrà dir que no tindrem una conclusió clara, a diferència del que passa en el cas freqüentista, on si estaves dins la regió d'acceptació no estaves demostrant res. Per tant és perfectament factible plantejar el següent test d'hipòtesi:

H1: $HRR < 0.65$

H2: $HRR \in [0.65-1.54]$

H3: $HRR > 1.54$

El fet d'agafar els límits [0.65 , 1.54] és degut a que generalment els assaigs de superioritat plantegen la hipòtesi alternativa de $HRR < 0.65$ i com que 1.54 és el valor invers a 0.65 estaríem marcant un límit simètric. Això en termes de mediana de supervivència suposaria a la pràctica passar de 10 mesos del tractament estàndard a 15 o 6.5 mesos respectivament. Existeixen articles on discuteixen que aquests hagin de ser els límits per a tots els casos i que s'ha de decidir patologia per patologia. Nosaltres considerem però en aquest cas que es tracta d'uns límits d'equivalència raonables.

Aquest plantejament d'hipòtesi s'adapta més al que succeeix en Càncer. Normalment ens trobem que hi ha tractaments que sabem que són o bé superiors, o bé equivalents o bé inferiors. En canvi, la major part dels assaigs que ens han proporcionat aquesta informació es basaven en test d'hipòtesi amb dues possibilitats: hipòtesi nul·la o hipòtesi alternativa (superioritat, equivalència o no inferioritat). Per tant en un context freqüentista, es podia donar el cas en que un tractament que fos equivalent amb menys toxicitat es podria rebutjar pel fet de no ser superior, simplement perquè qui va dissenyar l'assaig el va plantejar com un test de superioritat, entre d'altres situacions.

En el nostre cas si la probabilitat a posteriori és prou alta a una de les tres hipòtesis la decisió quedarà clarament definida. És a dir, aquest disseny ens permet tenir dos assaigs freqüentistes en un: tenim un test de superioritat i un altre d'equivalència. A més amb un test freqüentista en cas de caure a la regió d'acceptació no podríem decidir res, mentre que amb el nostre sempre podrem dir quelcom de les comparacions.

Cal afegir que pel fet d'haver plantejat les hipòtesis d'aquesta manera encara podríem decidir, fins i tot en el cas en que la mida de la mostra s'hagués assolit sense obtenir una probabilitat prou alta per a cap hipòtesi. Per exemple, si tinguéssim que $P\{H1|Dades\}=0.70$ i $P\{H2|Dades\}=0.28$, podríem afirmar que el tractament o és equivalent o és superior. Dit d'altra manera el tractament pot ser no inferior. Per tant el tractament experimental podria ser una bona alternativa a l'estàndard en cas que tingués menys toxicitat. En aquest treball finalment hem decidit no fer-ho així sinó que aplicarem una regla anomenada "terminal". És a dir, aplicarem una regla on passi el que passi acabarem decidint sense ambigüitats entre una de les tres hipòtesis plantejades. En les properes seccions explicarem el funcionament d'aquesta i el per què ho hem fet així.

3.2 Regles de decisió i decisió terapèutica.

En el context de l'anàlisi bayesià per a realitzar tests d'hipòtesis és possible fer servir el factor de Bayes. O en el context de teoria de la decisió l'instrument principal són les funcions de pèrdua. Existeix també una altra manera de formalitzar la decisió mitjançant directament la probabilitat a posteriori. Aquesta darrera va ser proposada entre d'altres publicacions, al llibre d'en Spiegelhalter, D.J, Abrams. K. R. i Myles J.P.. Tenint en compte que calcular la probabilitat a posteriori és més senzill, i que a més estem treballant amb dos models conjugats (Ahmed i Beta-Binominal), si fem servir les següents regles,

$$\{ \exists i \text{ tal que } p\{HRR \in H_i | D_n\} > p_{HRR} \} \text{ o}$$

$$\{P\{\xi_1 > 0.33 | D_n\} > \delta_{TOX}\} \text{ o}$$

$$\{P\{\xi_2 | D_n\} > \delta_{TOX}\},$$

on $D_n = (Y_1, \dots, Y_n, Z_1, \dots, Z_n)$ són les dades d'eficàcia i seguretat fins l'instant n .

Aleshores la interpretació és senzilla i els procediments computacionals seran senzills. És per això que ens hem decidit a implementar l'algorisme amb aquestes regles. Més endavant s'estendrà la interpretació d'aquestes regles de decisió en cadascun dels casos particulars.

Fixem-nos però que hi ha un aspecte important: estem treballant no amb una variable resposta sinó amb dues. L'objectiu principal de l'assaig és el de contestar a la pregunta de si A (tractament experimental) és millor, equivalent o inferior a B (tractament estàndard o control), per tant parlem de la variable HRR. Però la toxicitat juga un paper important. La no toxicitat de A i B seran condicions necessàries però no suficients per decidir, i per tant abans de donar qualsevol mesura comparativa d'eficàcia entre A i B s'hauria de complir que cap de les dues no són tòxiques. Això afecta molt ja que, independentment de l'evidència que ens porti l'assaig, nosaltres haurem de prendre una decisió sobre el que farem en el futur amb els dos tractaments (veure taula 1). La taula següent no parla de l'evidència que ens donarà l'assaig sinó de la decisió terapèutica posterior que prendrem.

| Decisió | | Evidència sobre la toxicitat | | | |
|----------------------------|------------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | A i B no tòxics | A és tòxic | B és tòxic | A i B tòxics |
| Evidència sobre l'eficàcia | A superior a B | Escollirem A | Escollirem B | Escollirem A | Ni A ni B |
| | A equivalent a B | A = B | Escollirem B | Escollirem A | Ni A ni B |
| | A inferior a B | Escollirem B | Escollirem B | Ni A ni B ? | Ni A ni B |

Taula 1: Presa de decisions en funció del resultat de l'assaig

La taula 1 constata la diferència entre prendre una decisió estadística i prendre una decisió terapèutica. Per molt eficaç que sigui un tractament, cap metge s'arriscaria a tractar ningú sabent que el tractament és tòxic. I el fet de que veiem que A és inferior a B, no voldrà dir que ens quedem amb el tractament B, si hi ha una evidència estadística de que B és tòxica. És per això que, abans de prendre una decisió sobre l'eficàcia haurem d'avaluar la toxicitat, i la nostra proposta és que la regla de decisió sobre la toxicitat tindrà prioritat sobre la regla de decisió sobre l'eficàcia.

3.3 Aplicació dels models probabilístics pel al disseny de l'assaig.

3.3.1 Prova d'hipòtesi per a la raó de riscos (hazard ratio).

3.3.1.1 Plantejament de les hipòtesis.

Per a la variable de supervivència tal com s'ha especificat abans farem servir el model d'Ahmed. El model d'Ahmed suposa que els temps estan distribuïts segons una llei exponencial de paràmetre θ . En el context d'un assaig clínic comparatiu (fase III) la situació serà la següent:

Siguin dues mostres:

- $(Y_{A,1}, D_{A,1}), (Y_{A,2}, D_{A,2}), \dots, (Y_{A,i}, D_{A,i}), \dots, (Y_{A,n_A}, D_{A,n_A})$ mostra dels temps observats i indicadors de censura per a la branca A (experimental).
- $(Y_{B,1}, D_{B,1}), (Y_{B,2}, D_{B,2}), \dots, (Y_{B,i}, D_{B,i}), \dots, (Y_{B,n_B}, D_{B,n_B})$ mostra dels temps observats i indicadors de censura per a la branca B (control o estàndard).

Recordem que estem interessats en la distribució dels temps de supervivència, que anem a suposar que són exponencials $T_{A,i} \sim \text{Exp}(\theta_A)$ i $T_{B,i} \sim \text{Exp}(\theta_B)$. θ_A i θ_B estan mesurant el risc de patir l'esdeveniment per als pacients assignats a les branques de tractament A i B en termes de taxa per una unitat de temps. Per tant el millor tractament serà aquell que tingui una taxa de risc més petita.

Però a la mostra observada no veiem T_i sinó que en realitat observem $Y_i = \min(T_i, C_i)$, on C_i és el temps de censura també distribuïts de la següent manera: $C_{A,i} \sim \text{Exp}(\lambda_A)$ i $C_{B,i} \sim \text{Exp}(\lambda_B)$. A més fem servir l'indicador $D_{A,i} = I(T_{A,i} < C_{A,i})$ i $D_{B,i} = I(T_{B,i} < C_{B,i})$ que valdrà un si és una dada de temps fins esdeveniment i zero si és un valor de temps censurat per la dreta. Per tant en un context de censura per la dreta, el que observem a la mostra quan $D_i = 1$ és el valor de T_i , no sent així quan $D_i = 0$.

Fent servir el model d'Ahmed podem estimar per separat les distribucions a posteriori de θ_A i θ_B , essent:

- $\Pi(\theta_A | Y_{A,1}, \dots, Y_{A,n_A}) \sim IG\left(\sum_{i=1}^{n_A} d_i + \alpha, \sum_{i=1}^{n_A} Y_i + \beta\right)$
- $\Pi(\theta_B | Y_{B,1}, \dots, Y_{B,n_B}) \sim IG\left(\sum_{i=1}^{n_B} d_{B,i} + \alpha, \sum_{i=1}^{n_B} Y_i + \beta\right)$

La mesura amb la que comparem tots dos tractaments és la raó de taxes de risc (HRR o hazard rate ratio), que definim de la següent manera:

$$HRR_{A \text{ vs } B} = \frac{\theta_A}{\theta_B},$$

que serà el quocient entre la taxa de risc del tractament experimental o A versus la taxa de risc del tractament estàndard o B.

Anem a suposar que l'investigador fixa els límits de superioritat, inferioritat o equivalència en funció de dos paràmetres L_{inf} i L_{sup} . Nosaltres considerarem un tractament millor que altre si ens proporciona una supervivència superior. Altrament dit, un tractament A serà millor si el seu risc θ_A és més petit que el risc θ_B . Fixant valors numèrics, l'Investigador considerarà que si HRR està per sota de L_{inf} aleshores el tractament A és clínicament millor que B, i per altra banda que si HRR està per sobre de L_{sup} aleshores el tractament A serà clínicament pitjor. Per últim l'investigador considerarà que si HRR es troba entre L_{inf} i L_{sup} podrem dir que tots dos tractaments tenen el mateix benefici clínic. Sota aquesta idea tenim que en realitat volem fer el test d'hipòtesi següent:

- H1: Superioritat de A respecte de B \leftrightarrow H1: $HRR < L_{inf}$
- H2: Equivalència de A i B \leftrightarrow H2: $L_{inf} < HRR < L_{sup}$
- H3: Inferioritat de A respecte de B \leftrightarrow H3: $L_{sup} < HRR$

Per a realitzar aquest test d'hipòtesi necessitem primer trobar la distribució de HRR i en segon lloc fixar les regles de decisió per contrastar les anteriors hipòtesis. A més, aquest test l'hauréem d'anar realitzant cada cop que vulguem actualitzar la distribució a posteriori.

3.3.1.2 Distribució a posteriori empírica de la raó de risc (HRR).

Per a saber quina és la distribució a posteriori de HRR tenim dues alternatives: trobar-la analíticament o bé trobar-la empíricament. Per al cas analític hem suposat que la versemblança és exponencial i que la distribució a posteriori és gamma-Inversa. Per tant es tractaria de calcular la distribució de T_A/T_B quan (T_A, T_B) es distribueixen com un vector de gamma-inversa. Una de les diferents opcions consisteix en, partint la distribució conjunta $f(T_A, T_B)$, creem una nova $f(t,z)$ on $t=T_A \cdot y$ i $z=T_A/T_B$ per tal de poder fer un canvi de variable en la integral i després calcular la integral marginal de Z, integrant la T. Fent això arribaríem a que el càlcul de la marginal de Z és una expressió massa complexa com per trobar una primitiva analítica. (veure annex).

En aquest casos on la expressió analítica no és gens fàcil de trobar tenim un altra opció que és trobar la distribució de manera empírica. La idea és ben senzilla. Si generem t_{A1}, \dots, t_{An} nombres aleatoris de la v.a. T_A , i generem t_{B1}, \dots, t_{Bn} nombres aleatoris de la v.a. T_B , aleshores $t_{A1}/t_{B1}, t_{A2}/t_{B2}, \dots, t_{An}/t_{Bn}$ serà una realització de n nombres aleatoris de la v.a. T_A/T_B . Si la mida (n) és prou gran i dibuixem un histograma d'aquesta darrera mostra, la forma s'assemblarà molt a la funció densitat real de T_A/T_B . Per tant una taula de freqüències acumulades d'aquesta sèrie simulada s'aproparà a la funció de distribució de la v.a. T_A/T_B .

Calcular probabilitats sobre aquesta nova v.a. és molt senzill amb aquesta idea si fem servir el càlcul de probabilitats empíric, ja que:

$$P\left\{a < \frac{T_A}{T_B} < b\right\} = \frac{\text{nombre de simulacions entre a i b}}{\text{total de simulacions}}$$

Si coneixem les distribucions a posteriori de θ_A i θ_B , només caldrà generar una quantitat prou alta ($n_{\text{posterior.hr}}=1000$) de nombres aleatoris d'aquestes dues distribucions i dividir-les. Després només caldrà crear la taula de freqüències i calcularem probabilitats mitjançant la fórmula anterior. Aquest algorisme ha estat

implementat en R i s'anomena "empirical.test".

3.3.1.3 Regla de decisió d'eficàcia

La regla d'eficàcia consisteix en avaluar les probabilitats a posteriori de cadascuna de les hipòtesis respecte de la distribució del hazard rate ratio (HRR) dels dos tractaments. Tot i que la distribució del HRR és desconeguda, fem una estimació empírica. Concretant més en el nostre cas particular de càncer de colon, el que volem contrastar és,

| | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| H1: Superioritat de A respecte de B | ↔ H1: $HRR < L_{inf}$ | ↔ H1: $HRR < 0.65$ |
| H2: Equivalència de A i B | ↔ H2: $L_{inf} < HRR < L_{sup}$ | ↔ H2: $HRR \in [0.65-1.54]$ |
| H3: Inferioritat de A respecte de B | ↔ H3: $L_{sup} < HRR$ | ↔ H3: $HRR > 1.54$, |

En realitat voldrem calcular la probabilitat a posteriori de l'HRR dins els tres subconjunt de l'espai de domini. És a dir:

$$P\{HRR \in H_1 | D_n\} = P\{HRR \in [0, 0.65]\} = \frac{\# \text{ simulacions per sota o igual de } 0.65}{\# \text{ total de simulacions}}$$

$$P\{HRR \in H_2 | D_n\} = P\{HRR \in [0.65, 1.54]\} = \frac{\# \text{ simulacions per entre } 0.65 \text{ i } 1.54}{\# \text{ total de simulacions}}$$

$$P\{HRR \in H_3 | D_n\} = P\{HRR \in [1.54, +\infty]\} = \frac{\# \text{ simulacions per sobre de } 1.54}{n^\circ \text{ total de simulacions}}$$

Però, a partir de quina probabilitat considerarem que una hipòtesi de les tres possibles es alta?. A aquesta quantitat l'anomenarem ρ_{HRR} , i serà el valor que ha de prendre la probabilitat a posteriori del hazard ratio a partir del qual aturarem l'assaig i decidirem l'eficàcia. Per tant la regla de decisió d'eficàcia, tal com ve expressat en l'algorisme del disseny de l'assaig serà:

$$P\{HRR_i | D_n\} > \rho_{HRR}, \text{ On } i=1,2,3 \text{ i on } \rho_{HRR} \in (0,1)$$

Quan la probabilitat a posteriori de que el Hazard Rate Ratio d'una hipòtesi superi el valor ρ_{HRR} aleshores considerarem que tenim prou evidència com per decidir que el HRR es troba en l'interval associat a la hipòtesi "i". Aquest valor reflexa quant de gran ha de ser la probabilitat a posteriori de la hipòtesi com per poder decidir-nos entre les hipòtesis plantejades, i serà un "paràmetre de disseny". Quines serien aleshores les possible decisions?:

- Si $P\{HRR_1 | D_n\} > \rho_{HRR}$ aleshores $P\{HRR \in (0,0.65) | D_n\} > \rho_{HRR}$ i estaríem en el cas de superioritat del tractament experimental A respecte de l'estàndard B.
- Si $P\{HRR_2 | D_n\} > \rho_{HRR}$ aleshores $P\{HRR \in (0.65,1.51) | D_n\} > \rho_{HRR}$ i estaríem en el cas d'equivalència entre A i B.
- Si $P\{HRR_3 | D_n\} > \rho_{HRR}$ aleshores $P\{HRR \in (1.51,+\infty) | D_n\} > \rho_{HRR}$ i estaríem en el cas de superioritat del tractament experimental A respecte de l'estàndard B

3.3.2 Proves d'hipòtesi per a la seguretat dels tractaments.

3.3.2.1 Plantejament de les hipòtesis.

A la vegada que anem contrastant les hipòtesis d'eficàcia mitjançant el hazard ratio, hem d'anar avaluant la seguretat en les dues branques. Això vol dir que necessitem avaluar si la taxa de toxicitat en ambdues branques A i B (ξ_1 i ξ_2 respectivament) és acceptable o inacceptable. En cas que una d'elles fos declarada inacceptable l'assaig s'aturaria i descartaríem el tractament tòxic. Com a conveni no escrit es sol considerar que la taxa de toxicitat no manejable en càncer per qualsevol tractament no hauria de ser superior al 30 %. Per això en cada actualització haurem de contrastar les següents hipòtesis:

$$H1: \text{Toxicitat acceptable de A,B} \quad \Leftrightarrow H1: \xi_1 < 0.30, \xi_2 < 0.30$$

$$H2: \text{Toxicitat inacceptable de A,B} \quad \Leftrightarrow H2: \xi_1 \geq 0.30, \xi_2 \geq 0.30$$

I com hem dit abans, ens basarem en el model beta-Binomial per contrastar-les. Siguin :

$X_{1,1}, X_{1,2}, \dots, X_{1,n_1}$ una mostra de v.a. Bernouilli(ξ_1)

$X_{2,1}, X_{2,2}, \dots, X_{2,n_2}$ una mostra de v.a. Bernouilli(ξ_2)

Agafaríem respectivament com a priori les següents distribucions per tal d'obtenir probabilitats a posteriori conjugades:

$$\Pi(\xi_1) \sim \text{Beta}(\alpha_{3,1}, \beta_{3,1}) \text{ per la branca A,}$$

$$\Pi(\xi_2) \sim \text{Beta}(\alpha_{3,2}, \beta_{3,2}) \text{ per la B}$$

I les posteriori serien:

$$\pi(\xi_1 | X_{1,1}, X_{1,2}, \dots, X_{1,n_1}) = \text{Beta}\left(\alpha_{3,1} + \sum_{i=1}^{n_1} X_{1,i}, \beta_{3,1} + n_1 - \sum_{i=1}^{n_1} X_{1,i}\right)$$

$$\pi(\xi_2 | X_{2,1}, X_{2,2}, \dots, X_{2,n_2}) = \text{Beta}\left(\alpha_{3,2} + \sum_{i=1}^{n_2} X_{2,i}, \beta_{3,2} + n_2 - \sum_{i=1}^{n_2} X_{2,i}\right)$$

Per tant el càlcul de la probabilitat a posteriori de la proporció de pacients amb toxicitat rellevant serà tan senzill com l'avaluació de la funció de distribució d'una Beta de paràmetres fàcilment calculables.

3.3.2.2 Regla de decisió de toxicitat.

Un cop tenim caracteritzada la distribució a posteriori de la taxa de toxicitat tenim que definir la regla amb la qual decidiríem, en cas de que hi hagués una branca massa tòxica, aturar l'assaig. Com que la regla es basa en la distribució a posteriori necessitem fixar una quantitat anomenada δ_{TOX} . δ_{TOX} és el valor que ha de prendre la probabilitat a posteriori del paràmetre de proporció de toxicitats (tant per branca A com per branca B) a partir del qual aturarem l'assaig per seguretat. Formalment aturarem l'assaig i decidirem que la branca

“i” és massa tòxica quan:

$$P\{\xi_i | D_n\} > \delta_{\text{TOX}} \text{ on } i=A,B \text{ i on } \delta_{\text{TOX}} \in (0,1).$$

Quan la probabilitat de que la taxa de toxicitat sigui superior al 30 % superi la quantitat δ_{TOX} aleshores direm que la branca “i” (A: Experimental o B: Estàndard) és tòxica.

Si en algun moment de l'assaig es complís aquesta regla, hauríem d'aturar el reclutament per motius ètics. Fixem-nos que si continuéssim reclutant, estaríem davant un dilema ètic, ja que estaríem exposant a un pacient a ser aleatoritzat a una branca de tractament en que tenim evidència de que és tòxica, posant en risc la seva salut. Això provocarà que la pregunta principal de l'assaig, que és l'eficàcia, podria quedar sense resposta, tal com hem explicat abans.

3.4 Desenvolupament de l'assaig.

Un dels nostres objectius consisteix en arribar a una decisió el més aviat possible per motius ètics i econòmics. Per tant el desenvolupament de l'assaig ha de donar resposta a aquestes característiques.

El procediment d'aleatorització es farà per blocs. La funció implementada en R permet fer la mida de blocs que vulgui l'usuari tot i que en el nostre cas no citarem el nombre de blocs per aquest estudi. S'ha implementat una funció en R que realitza aquesta seqüència aleatòria. Els detalls es troben a l'annex.

El desenvolupament del nostre assaig durant el reclutament consisteix en l'aplicació d'un algorisme. La idea és que, a diferència dels assaigs amb mida de mostra fixa, l'anàlisi és seqüencial i la mida de la mostra no ve fixada; anirà en funció de varies característiques. La primera característica serà òbviament la diferència d'eficàcia entre tractament estàndard i experimental. Si el HRR real està o bé molt a prop de zero o bé molt per sobre de 1, o bé molt centrat en 1, aleshores l'assaig s'aturarà abans perquè la probabilitat a posteriori de les regles sobre HRR aniran més ràpidament cap a 1. També depèn de l'atzar ja que per un mateix HRR real podem tenir mostres que arriben abans o després a assolir la regla de decisió. Altra motiu que pot influir és la seguretat dels fàrmacs ja que si hi ha un dels tractaments massa tòxic aleshores l'assaig s'aturaria abans per aquest motiu. Per tant considerarem que “n” serà també una variable aleatòria. A més fixarem una n màxima (N) que ve determinada per la capacitat econòmica o logística del promotor.

Inicialment reclutarem un nombre de pacients mínim n_0 (ini.n). En aquest punt farem les primeres actualitzacions de les probabilitats a posteriori de HRR, ξ_1 i ξ_2 . Si no s'assoleixen cap de les condicions d'aturada aleshores reclutaríem un nombre de pacients b.s (*batch size*) i tornariem a avaluar. El motiu pel qual es fa servir un *batch size* és perquè el promotor no té normalment la capacitat logística de poder fer un anàlisi pacient a pacient. A més, el batch size afecta a la n esperada tal com veurem més endavant, i pel qual el considerarem un altre paràmetre de disseny. Així anirem fent fins o bé assolir alguna regla de decisió o fins la mida de mostra màxim (N). En el cas d'arribar a la N màxima sense assolir cap regla de decisió, aplicarem una regla anomenada “terminal” on decidirem quin tractament és millor, quedant-nos amb la hipòtesi amb més probabilitat a posteriori.

Resumint; el disseny del nostre assaig consistirà aplicar el següent algorisme (veure dibuix 3):

Pas 1: Comencem a reclutar fins la primera avaluació a n_0 .(ini.n) ¹.

Pas 2: Avaluem les regles de decisió:

1. Per toxicitat de la branca A
2. Per toxicitat de la branca B.

: Si

$$\{P\{\xi_1|D\}>\delta_{TOX}\} \text{ o}$$

$$\{P\{\xi_2|D\}>\delta_{TOX}\}$$

aleshores s'atura l'assaig.

Pas 3: Avaluem HRR.

$$\text{Si } \{n=N \text{ (nmax)}\} \text{ o } \{ \exists i \text{ tal que } p\{HRR \in H_i|D\}>\rho_{HRR} \}$$

aleshores s'atura l'assaig.

Si no, reclutarem b.s (b.s) pacients més i tornem al pas 2.

Pas 4:

- Si l'assaig s'ha aturat per una regla de HRR, ens decantem per la hipòtesi "i" que ha assolit probabilitat a posteriori $p\{HRR \in H_i|D\}>\rho_{HRR}$.
- Si l'assaig s'ha aturat per una regla de seguretat descartarem la branca que fa que $P\{\xi_j|D\}>\delta_{TOX}$ i donarem com a informació les probabilitats a posteriori $p\{HRR \in H_i|D\}$ per a tot i.
- Si l'assaig s'ha aturat perquè hem assolit N (n.max) aleshores decidirem sobre HRR en funció de la hipòtesis amb una probabilitat a posteriori més alta (regla terminal)

A la següent pàgina podem veure el diagrama de flux de l'algorisme anteriorment detallat.

La idea consisteix en reclutar n_0 pacients i fer una avaluació dels resultats de toxicitat i d'eficàcia en aquest ordre. L'avaluació consisteix en veure si s'assoleix que la probabilitat a posteriori de toxicitat en alguna de les dues branques, o bé en veure si la probabilitat a posteriori de les hipòtesis d'equivalència, superioritat o inferioritat són ja prou grans. Les regles que s'han d'assolir són:

- Per toxicitat: $P\{\xi_1|D\}>\delta_{TOX}$ o bé $P\{\xi_2|D\}>\delta_{TOX}$ per a les dues branques.
- Per eficàcia: $p\{HRR \in H_i|D\}>\rho_{HRR}$ per $i=1,2,3$ (on H_1 =Superioritat de exp en front a estàndard, H_2 =Equivalència, H_3 =Inferioritat de exp respecte l'estàndard).

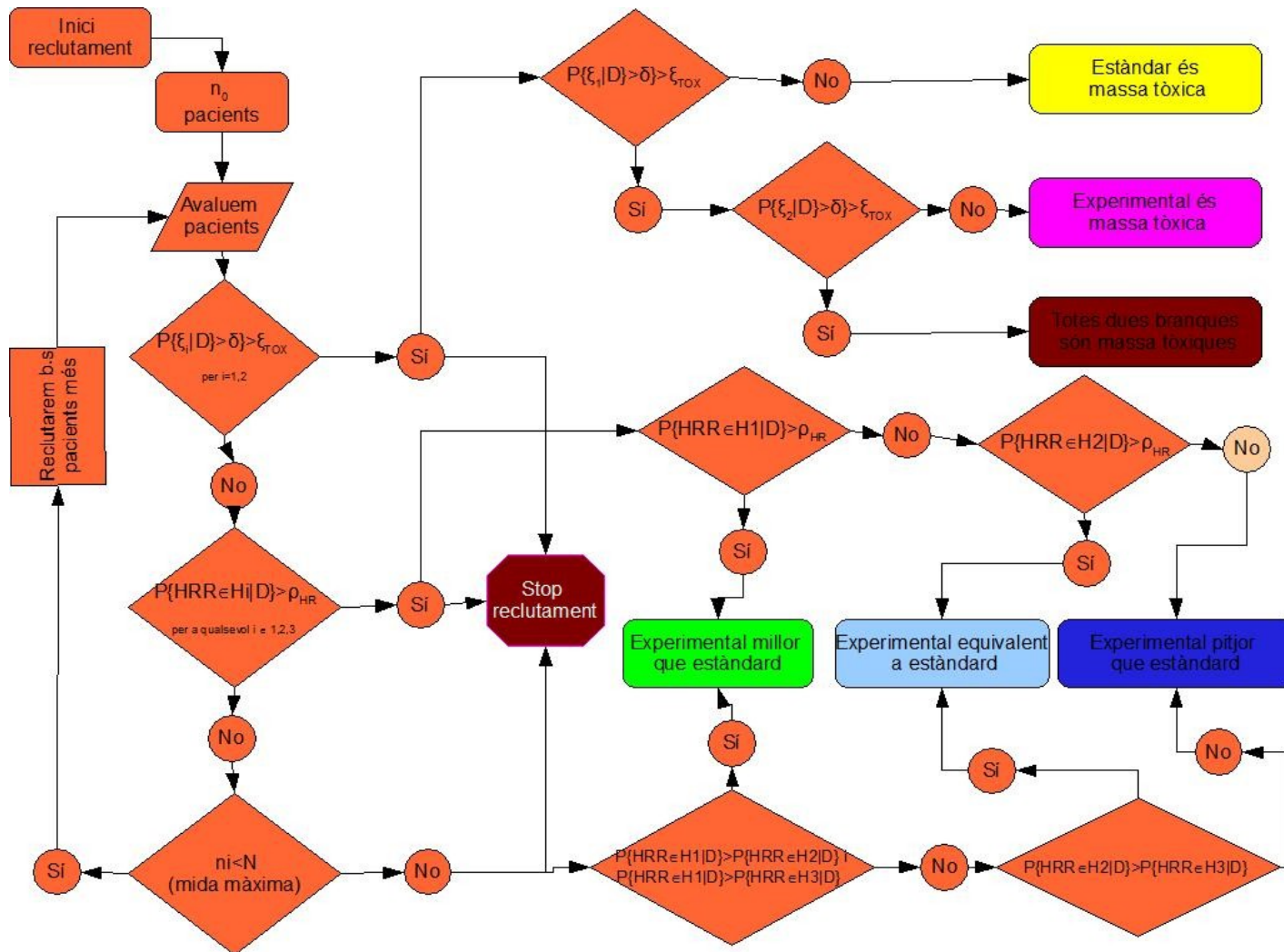
Si encara no assolíem cap de les dues regles anteriors aniríem reclutant i després avaluant de b.s en b.s els altres pacients i fins que algunes d'elles sí s'assolíem o arribéssim a N. En cas de que es reclutéssim un nombre de pacients màxims (N) sense que cap regla de toxicitat o d'eficàcia fos assolida, aleshores aplicaríem una regla terminal per acabar tenint una decisió en un o altre sentit en quant només a eficàcia.

Cal afegir que el fet d'introduir una regla terminal per acabar prenent una decisió podria semblar que

¹ Entre parèntesis la notació que fa servir la funció programada en R.

distorsiona el criteri, ja que ens decantem per una de les tres branques (superioritat, equivalència o inferioritat), no en funció del contrast entre les quantitats δ_{TOX} , ρ_{HRR} i les probabilitats a posteriori les regles imposades sinó simplement perquè hi ha una hipòtesi més probable que les altres dos. Però es tractarà de posar a prova mitjançant simulació no cadascun dels mecanismes per separat sinó el rendiment global del disseny. És a dir, si finalment un disseny proposat amb aquest algorisme s'equivoca per exemple en una simulació de dades a la hipòtesi d'equivalència només un 5 %, tant se val si ha calgut aplicar o no la regla terminal.

L'estratègia per arribar al millor disseny consistirà en simular el comportament de molts assaigs (amb diferents ρ_{HRR} (hr level) o n_0 (ini.n) o b.s) sota diferents situacions ($HRR=1$ o $HRR<1$) i veure quin dels dissenys proposats té un millor comportament en quant a error freqüentista de tipus I i tipus II. D'això se'n diu analitzar les característiques operatives (operational characteristics). Aquesta estratègia ve explicada en el proper punt.



Dibuix 3: Algorisme que representa el disseny de l'assaig clínic seqüencial proposat: Pautes de reclutament i presa de decisions.

3.5 Cerca del millor disseny d'assaig.

En aquest punt és on explicarem l'estratègia que seguirem fins a trobar el millor disseny proposat. Però, com podem saber si un disseny és millor que l'altre?. Existeixen dos criteris principals en els quals ens basarem per decidir: que el disseny compleixi amb els límits d'error que nosaltres fixem, i que la mida de la mostra sigui el més petita possible per a prendre una decisió. Per comparar tots els dissenys proposats podríem veure les propietats analítiques, és a dir, calcular analíticament els errors de tipus I i II freqüentistes amb aquells paràmetres, o bé d'una manera més senzilla: mitjançant simulacions. Nosaltres hem escollit la segona. Això ens permetrà generar dades en diferents escenaris d'eficàcia (superioritat, equivalència, inferioritat) creuades amb situacions de toxicitat o no toxicitat (no toxicitat de A ni B, toxicitat de A, toxicitat de B, toxicitat de A i B). En cadascun dels casos provarem com es comporta aquest assaig i el descriurem gràfica i numèricament. El per què i el com es fa amb més detall ve explicat a continuació:

3.5.1 Algorisme de simulació de dades.

La matriu de dades que es sol analitzar quan estem davant un problema d'anàlisi de la supervivència està composta per una variable Y de temps, amb una variable indicadora de censura (1: si esdevenimentrat, 0 si censura per la dreta), i una covariable de tractament assignat (-1 si experimental i +1 si estàndard afegirem una variable indicadora de si el pacient experimenta o no toxicitat no manejable (1 ó 0 respectivament). Un exemple podria ser el que apareix a la taula 2:

| id | arm | y | d | tox |
|----|-----|------|---|-----|
| 1 | 1 | 0,8 | 0 | 1 |
| 2 | -1 | 7,0 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 13,9 | 1 | 1 |
| 4 | -1 | 4,3 | 1 | 1 |
| 5 | -1 | 51 | 0 | 0 |
| 6 | 1 | 3,6 | 0 | 1 |
| 7 | 1 | 22,9 | 0 | 1 |
| 8 | -1 | 1,3 | 1 | 1 |
| 9 | 1 | 5,1 | 0 | 0 |
| 10 | -1 | 7,7 | 1 | 1 |

Taula 2: Exemple de matriu de dades

Com ja hem esmentat amb anterioritat, Y no és la variable temps sinó que es tracta del mínim entre la variable T_i (temps fins l'esdeveniment) i D_i (temps fins la censura). El mecanisme generador de dades simulades té en compte això. Un dels avantatges del model d'Ahmed és que permet controlar tant la distribució dels esdeveniments com la de les censures, $X_{A,i} \sim \text{Exp}(\theta_A)$ i $T_{B,i} \sim \text{Exp}(\lambda_A)$. Per tant per simular dades d'un cert esdeveniments el que farem és generar dues variables aleatòries exponencials, i la variable Y serà el mínim de totes dues. Si el que és mínim ha sigut X, aleshores el registre a la columna "d" prendrà

el valor de 1, mentre que al contrari prendrà el zero. En el nostre cas l'únic que hem fet és imposar que la taxa de risc de la censura sigui $\frac{3}{4}$ parts de la taxa de risc de la distribució dels esdeveniments, per tal d'obtenir un nombre raonable d'esdeveniments respecte del total. S'ha descartat per aquest treball provar diferents escenaris de censura. L'algorisme crea per a cadascuna de les branques una llista de $\{Y, d, tox\}$ en funció de l'escenari que volem generar. Després genera la seqüència aleatòria i combinant totes dues informacions acaba generant una matriu com l'anterior. Així els mecanismes tant l'aleatorització com de censura contribueixen a fer més real la matriu simulada.

3.5.2 Propietats freqüentistes de l'assaig: Taxes de resultats falsos.

Segons el document de la FDA (Food and Drug Agency) amb les recomanacions per als assaigs amb aproximació bayesiana, qualsevol disseny ha d'avaluar-se tenint en compte quelcom similar a les propietats freqüentistes d'error tipus I i II. En els dissenys fase III comparatius de fet imposen que la taxa de falsos positius (l'equivalent a l'error freqüentista tipus I) sigui del 5% i solen demanar un error tipus II del 20%. Però, si estem parlant de dissenys bayesians que fan servir probabilitats condicionals, quin sentit té fer-ho?. La raó la podem trobar entre d'altres llibres o articles, al Jennison, J and Turnbull, B.W (2000). En el seu estudi calculen la taxa de falsos positius per a les regles d'stop proposades en el nostre treball, és a dir tenint en compte com a criteri les probabilitats a posteriori, en funció del nombre d'anàlisis. Fent servir una priori no informativa i un sol anàlisi obtenim un 5% de falsos positius però amb 5 anàlisis ja tenim un 14%, amb 50 anàlisis un 32% etc... Aquesta xifra a més tendeix a un. Jennison, J and Turnbull, B.W (2000) proposen per corregir això aplicant una a priori "handicap", que amb 50 anàlisis es pot equivocar un 9%. Nosaltres no farem servir aquesta a priori "handicap" perquè ja estarem comprovant les característiques operacionals dels dissenys possibles i ens quedarem amb aquells que tinguin la taxa de falsos resultats que exigirem per al nostre disseny.

En la nostra situació no podem parlar de falsos positius o negatius, ja que no tenim una hipòtesi nul·la i una alternativa, sinó que tenim tres situacions possibles (inferioritat, equivalència o superioritat). Per tant alternativament parlarem de fals resultat sota una hipòtesi considerada com a certa. Per exemple, una *falsa superioritat sota equivalència* voldrà dir que simulant dades d'una situació d'equivalència obtenim un assaig que conclou amb superioritat.

Nosaltres fixarem per simulació una proporció de fals resultat sota equivalència inicialment del 5%. És a dir, simularem dades en una situació d'equivalència i seleccionarem només aquells assaigs que la proporció de falses superioritats més la proporció de falses inferioritats no superi el 5%. A més estudiarem quin és l'assaig més potent, és a dir, quin d'ells aconsegueix una proporció de falses equivalències més petita, subjecte a un màxim de mida mostral. Fixem-nos que hem intentat evitar el concepte d'error tipus I i error tipus II, per distingir-ho dels procediments freqüentistes.

En el nostre cas els investigadors del projecte no creuen que podran reclutar més de 100 pacients. Per tant estudiarem els casos de $N=300$, on l'objectiu del 5% de fals resultat sota equivalència és assolible, i després el cas amb $N=100$, per al nostre disseny. Veurem que, tot i que és impossible assolir una proporció de fals resultat sota equivalència del 5% amb aquesta mida ($N=100$), trobarem que hi ha dissenys que

poden estar per sota del 10 %.

3.5.3 Característiques operacionals (Operating Characteristics).

Tal com hem esmentat en el començament d'aquesta secció, farem servir la simulació no només per avaluar l'assaig proposat sinó també per seleccionar-lo d'entre totes les possibles alternatives.

Les característiques operacionals d'un assaig són aquells comportaments que pot arribar a tenir l'assaig en diferents situacions. Per exemple, ens pot interessar la distribució de la mida de mostra, en situacions on l'HRR estigui o bé molt centrat en l'1 o bé molt a prop de zero o bé amb un HRR de 10. Això ens donarà una visió del que pot passar abans de que es posi en marxa l'assaig. A més podrem distingir si és un assaig massa conservador i les possibles probabilitats d'error. En canvi nosaltres anirem més enllà i ho farem servir com a criteri per seleccionar un disseny d'assaig d'entre les diferents alternatives.

Tant per mida 300 com per mida 100 escollirem d'entre un grup de possibles dissenys aquells que assoleixin una taxa de fals resultat (superioritats més inferioritat) sota equivalència del 5%. Veurem que per als de $N=100$ no hi ha cap que aconseguixi aquest requeriment i el relaxarem al 10 %. Un cop tinguem aquest subgrup de dissenys, avaluarem la seva potència per a diferents HRRs. Escollirem HRR de l'1 fins a 5, sense mirar a valors inferiors a un perquè és una situació simètrica. És a dir, simularem uns valors al nivell d'equivalència i uns altres a nivell d'inferioritat de l'experimental respecte de l'estàndard. En funció tant de la potència com de la distribució de la mida de mostra, escollirem d'entre tots disseny definitiu.

Finalment per avaluar l'efecte de diversos escenaris d'eficàcia i de toxicitat, i només per al cas de $N=300$, farem un estudi del disseny final seleccionat. Així podrem veure quines són les conseqüències d'introduir una regla d'stop per toxicitat dins el disseny.

4 Resultats

En aquest apartat és on cercarem el millor disseny d'assaig clínic aplicat al nostre problema real en funció dels paràmetres de disseny. Comprovarem a més quin és el rendiment que ens dona sota diferents escenaris d'equivalència, d'inferioritat del tractament experimental i de taxes de toxicitats. Plantejarem dues alternatives: cas $N=300$, on aconseguim les taxes d'error que s'exigeixen a un disseny fase III i el cas amb $N=100$, que és la capacitat de reclutament màxima que es pot aconseguir a la pràctica.

4.1 Descripció de les variables.

En el nostre problema haurem de definir moltes variables: els paràmetres a priori del model, les variables de disseny del test d'hipòtesi, els valors de les regles d'stop, els paràmetres de simulació, les variables dels escenaris i les variables de simulació. Com que tot això requereix d'una notació i unes explicacions prèvies per entendre el problema, començarem amb una breu explicació de les mateixes. A més introduïrem la notació que fan servir els procediments programats en R.

4.1.1 Paràmetres a priori del model.

Els paràmetres a priori del model són aquells on queden especificades les distribucions a priori del model. Per a l'estudi de la supervivència tenim les següents a prioris, que són no informatives. Com que en el nostre cas concret no hem trobat cap estudi previ que s'ajusti bé a la població associada hem decidit incloure prioris no informatives.

- Per a les variables de supervivència.

- Branca A.

$$\Pi(\theta_1) \sim \text{IGamma}(\alpha_{1,1}=2.01, \beta_{1,1}=1.01) \text{ i } \Pi(\lambda_1) \sim \text{IGamma}(\alpha_{1,2}=2.01, \beta_{1,2}=1.01)$$

- Branca B.

$$\Pi(\theta_2) \sim \text{IGamma}(\alpha_{2,1}=2.2, \beta_{2,1}=2.4) \text{ i } \Pi(\lambda_2) \sim \text{IGamma}(\alpha_{2,2}=2.1, \beta_{2,2}=1.1) \text{ Branca B}$$

- Per a les variables de toxicitat fem servir el model beta-binomial.

$$\Pi(\xi_1) \sim \text{Beta}(\alpha_{3,1}=1, \beta_{3,1}=1) \text{ per la branca A, } \Pi(\xi_2) \sim \text{Beta}(\alpha_{3,2}=1, \beta_{3,2}=1) \text{ per la B}$$

Tots els procediments de càlcul s'han programat com funcions en llenguatge R. A continuació introduïrem les variables implicades en els procediments amb la notació actual i la notació que fem servir per a les comandes en R.

| Notació | Notacio algorisme R | Descripció |
|-----------------------------|-----------------------|---|
| $\alpha_{1,1}, \beta_{1,1}$ | list.priori\$theta.1 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa d'esdeveniments en la branca A. La distribució de la versemblança correspon a una exponencial. |
| $\alpha_{1,2}, \beta_{1,2}$ | list.priori\$lambda.1 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa de censurens en la branca A. |
| $\alpha_{2,1}, \beta_{2,1}$ | list.priori\$theta.2 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa d'esdeveniments en la branca B. La distribució de la versemblança correspon a una exponencial. |
| $\alpha_{2,2}, \beta_{2,2}$ | list.priori\$lambda.2 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa de censurens en la branca B. |
| $\alpha_{3,1}, \beta_{3,1}$ | list.priori\$bin.1 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa de toxicitat a la branca A $\pi(\xi_1)$. |
| $\alpha_{3,2}, \beta_{3,2}$ | list.priori\$bin.2 | Paràmetres de la distribució a priori de la taxa de toxicitat a la branca B $\pi(\xi_2)$. |

Taula 3: Paràmetres de les distribucions a prioris.

4.1.2 Variables de disseny de l'assaig.

Les variables que ens marcaran el disseny de l'assaig són: els arguments del test, que defineixen el test d'hipòtesi; les regles d'stop que són els valors de probabilitat amb els quals considerarem una de les hipòtesis com a certa, i altres paràmetres que tenen influència sobre les avaluacions d'aquests tests.

4.1.2.1 Arguments del test.

Els arguments del test són aquells que defineixen el test d'hipòtesis que volem resoldre. Els algorismes en R permeten tantes hipòtesis com es volen, però en aquest cas estem plantejant les següents:

- Per a la comparació de corbes de supervivència.

H1: Superioritat de A respecte de B \Leftrightarrow H1: $HRR < 0.65$

H2: Equivalència de A i B \Leftrightarrow H2: $0.65 < HRR < 1.54$

H3: Inferioritat de A respecte de B \Leftrightarrow H3: $1.54 < HRR$

- Per a la toxicitat (ambdues branques).

H1: Toxicitat acceptable \Leftrightarrow H1: $\xi_1 < 0.30$, $\xi_2 < 0.30$

H2: Toxicitat inacceptable \Leftrightarrow H1: $\xi_1 \geq 0.30$, $\xi_2 \geq 0.30$

Un test d'hipòtesi sobre un paràmetre no serà res més que una partició de l'espai del paràmetre.

| Notació | Notacio algorisme R | Descripció |
|--|---|---|
| $\Theta_{HRR} = \{\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3\}$ on $\Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2 \cup \Omega_3$ i on $\Omega_i \cap \Omega_j = \emptyset$ | <code>H<-list(h1=c(0,0.65), h2=c(0.65,1.54), h3=c(1.54,+∞))</code> | Un test d'hipòtesi és una partició de l'espai de paràmetres. Com que el test compara corbes de supervivència mitjançant el HRR, dividim l'espai en tres trossos (A superior B, Equivalència entre A i B, A inferior a B). |
| $\Theta_{\xi_1, \xi_2} = \{\Omega_1, \Omega_2\}$ on $\Omega = \Omega_1 \cup \Omega_2$ i on $\Omega_i \cap \Omega_j = \emptyset$ | <code>Hbin<-list(alt.area=c(0,33,1))</code> | Un test d'hipòtesi és una partició de l'espai de paràmetres. Com que el test és sobre el paràmetre de la binomial, dividim l'espai en dos, toxicitat acceptable (àrea no tòxic) i inacceptable (àrea tòxic). |

Taula 4: Especificació de les hipòtesis i arguments dels tests.

4.1.2.2 Regles d'stop.

Les variables de regles d'stop són aquelles que ens defineixen els criteris per aturar l'assaig quan hi ha prou evidència per prendre una decisió. Són les següents:

| Notació | Notacio algorisme R | Descripció |
|----------------|-----------------------------|---|
| δ_{TOX} | <code>level.binomial</code> | És el valor que ha de prendre la probabilitat a posteriori del paràmetre de proporció de toxicitats (tant per branca experimental com per branca estàndar) a partir del qual aturarem l'assaig per seguretat. |
| ρ_{HRR} | <code>level.HR</code> | És el valor que ha de prendre la probabilitat a posteriori del hazard ratio a partir del qual aturarem l'assaig. Considerarem que aquest valor és prou alt com per poder decidir sobre una de les tres hipòtesis. |

Taula 5: Regles d'stop. Notació.

4.1.2.3 Mida de mostra màxim i avaluacions.

La mida de la mostra en dissenys bayesians és també una variable aleatòria. És per això que es defineix una mida màxima de mostra per raons logístiques més que no pas per raons estadístiques. A més hi ha paràmetres que controlen cada quant es fan les avaluacions.

| Notació | Notacio algorisme R | Descripció |
|---------|---------------------|---|
| n_0 | ini.n | És la mida de mostra que es necessita haver reclutat per a realitzar el primer anàlisi. |
| N | nmax | És la màxima n que podem obtenir. Es fixa en funció de les característiques logístiques i no per temes estadístics. |
| b.s | b.s | L'anomenat batch size determina cada quants pacients farem un anàlisi de les regles d'stop. |

Taula 6: Notació i paràmetres de mida de mostra i avaluacions.

4.1.3 Variables d'escenari.

Les variables d'escenari són aquelles que controlen la distribució de les dades simulades. El fitxer simulat conté un nombre de dades simulades fixat amb cinc columnes: y=temps de supervivència. d= indicador d'esdeveniment o censura (1 i 0 respectivament), arm=tractament experimental (A) o estàndard (B), i tox=indicador de toxicitat (1= observa toxicitat, 0= no observa toxicitat). En realitat estem simulant 6 distribucions:

- Supervivència: Per a cada branca (A,B) simulem el temps de supervivència, que serà exponencial, i el temps de censura, que també serà exponencial.
- Toxicitat: Per a cada branca simulem una distribució binomial.

$$T_{sim,1} \sim \exp(\theta_{sim,1}) \quad C_{sim,1} \sim \exp(\lambda_{sim,1}) \quad i \quad T_{sim,2} \sim \exp(\theta_{sim,2}) \quad C_{sim,2} \sim \exp(\lambda_{sim,2})$$

$$X_1 \sim B(n, \xi_1) \quad i \quad X_2 \sim B(n, \xi_2)$$

| Notació | Notacio algorisme R | Descripció |
|----------------------------|----------------------------|--|
| θ_1, θ_2 | sim.theta.1, sim.theta.2 | Paràmetres (expressats com $E[T_1]=1/\theta_1$ i $E[T_2]=1/\theta_2$) de l'exponencial que es simulen per generar els temps de supervivència. |
| λ_1, λ_2 | sim.lambda.1, sim.lambda.2 | Paràmetres (expressats com $E[C_1]=1/\lambda_1$ i $E[C_2]=1/\lambda_2$) de l'exponencial que es simulen per generar els temps de censura. |
| $\xi_{sim,1}, \xi_{sim,2}$ | p1.tox, p2.tox | Paràmetres (expressats com $E[X_1]=n\xi_1$ i $E[X_2]=n\xi_2$. .) de la binomial que simula si un pacient pateix o no toxicitat. |

Taula 7: Variables d'escenari.

4.1.4 Variables de simulació.

Les variables de simulació són aquelles que fan referència a les repeticions o nombre de simulacions tant d'assaigs com de realitzacions de la distribució a posteriori d'algunes de les distribucions emprades (per exemple la distribució a posteriori del hazard ratio).

| Notacio algorisme R | Descripció |
|---------------------|--|
| n.posterior\$hr | Nombre de simulacions de la a posteriori del HRR. |
| n.posterior\$bin | Nombre de simulacions de la a posteriori de la binomial (taxa de toxicitats) |
| totsimu | Nombre total d'assaigs simulats. |

Taula 8: Variables de simulació

4.2 Estratègia pràctica de simulació

La estratègia de simulació es divideix en tres:

- Dins un escenari d'hipòtesis "nul·la" (equivalència) i sota la restricció de N (n.max).
 - Simulem 1000 assaigs per alguns escenaris per apropar-nos a una proposta.
 - Un cop vist com treballa simularem 1000 assaigs per un grup de possibles dissenys.
 - Seleccionarem com a millors aquells que descartin en un 5% o menys la hipòtesi d'equivalència condicionat a que el percentil 95 de la distribució de la mida de mostra sigui inferior a 250.
 - Posarem a prova els assaigs seleccionats en la primera fase amb un escenari simulat de HRR 1, 1.25,1.5,1.75,2,3,4 i 5. Així podrem avaluar la potència dels diferents dissenys. Seleccionarem aquell que compleixi amb un error tipus I del 5 %, una potència del 80 % i que tingui la mida de mostra esperada més petita.
- Un cop seleccionat el millor disseny, avaluarem les conseqüències sobre la decisió en context de toxicitats inacceptables, per avaluar la seva seguretat .

Cal afegir que el la mediana de temps fins la recaiguda, en els pocs articles que existeixen en aquesta població, està al voltant de 10 mesos (H. Hurwitz 2004 i L.B. Saltz 2008). Per això hem considerat que simularem el cas d'equivalència amb una $\theta_1=\theta_2=14.42$. A més generarem les toxicitats de les branques experimental i estàndard mitjançant una Bernouilli de paràmetre 0.10.

4.3 Simulacions sota la hipòtesi d'equivalència.

Per a la primera etapa es van fer proves de caire més intuïtiu per a veure quins podien ser els paràmetres més influents en el comportament del disseny de l'assaig. Inicialment simularem en un escenari

d'equivalència i de no toxicitat (taula 9). En els nou primers assaigs no es va considerar una mida màxima de la mostra per a veure l'evolució del màxim sense restringir. Posteriorment ja es van anar fixant diverses mides màximes apropant-nos al límit de reclutament que els investigadors havien considerat com a màxim.

- Les taules reflecteixen els paràmetres de disseny:
 - δ_{TOX} (lev.bin) és el valor de la probabilitat a priori a partir del qual decidim aturar l'assaig perquè hi ha una branca prou tòxica. L'hem fixat sempre a 0.9.
 - i ρ_{HRR} (lev.hr), que valor de la probabilitat a posteriori a partir del qual considerem que H_i ($i=1,2,3$) és prou evident com per aturar l'assaig.
 - n_0 és l(ini.n) a mida de la mostra en que farem el primer anàlisi intermedi.
 - b.s (batch.size) és el nombre de pacients a partir del qual tornarem a fer un nou anàlisi intermedi.
 - N: Mida màxima de l'assaig.
- Per a cada simulació es facilita:
 - Nombre de dissenys
 - Tant per cent de falsos resultats (és a dir, de falses superioritats més falses inferioritat, ja que estem simulant un escenari d'equivalència)..
 - Mitjana, Mínims, Màxims de la distribució de la mida de la mostra.
 - La proporció d'assaigs (d'un total de 1000 simulacions) en que aturem l'estudi abans d'arribar a N (mida màxima). (Els 9 primers no tenien una N assignada).

De la taula 9 podem extreure que amb un nivell de $\rho_{HRR}=0.9$ i sense restricció de N les propietats freqüentistes d'error de tipus I del 5 % s'assoleix folgadamente. Si mirem les mides mostrals mitjanes veiem que es mouen a l'entorn de 130 i 170. L'inconvenient és que ens podem trobar amb assaigs (veure màxims) amb 600 o 700 pacients.

Si relaxem a un nivell de $\rho_{HRR}=0.8$ i sense restricció de N veiem que per alguns assaigs aconseguim el 95% d'encerts i reduïm considerablement tant la mitjana (entre 80 i 100) i la mida màxima (que es mou entre 100 i 300).

En els darrers assaigs incorporem la restricció de mida màxima i veiem que hi ha assaigs que amb $N=300$ poden assolir un error freqüentista tipus I del 95 % amb $\rho_{HRR}=0.8$. També amb mida màxima $N=100$ provant no aconseguim cap assaig amb taxa de falsos positius del 95 % però sí del 90 %. Veiem a més que necessitem incorporar una regla terminal perquè decau molt la presa de decisions abans de la mida màxima. A la vista d'aquests resultats vem decidir que es farien dos estudis: Un estudi amb mida de mostra màxima $N=300$, on assolirem els requisits de les autoritats sanitàries per a un dissenys fase III (probabilitat de fals resultat sota equivalència no pot superar el 5 %), i l'escenari indicat pels investigadors amb mida màxima $N=100$, on només podíem garantir una probabilitat de fals resultat sota equivalència de 0.10.

| Disseny | δ_{bin} | ρ_{HRR} | n_0 | N (mida b.s màxima) | | % Falsos resultats | Mida mostra | | | P(stop) a bans N |
|---------|-----------------------|---------------------|-------|---------------------|----------|--------------------|-------------|--------|--------|------------------|
| | | | | | | | E[n] | Min[n] | Max[n] | |
| 1 | 0,9 | 0,9 | 25 | 5 | ∞ | 8,9% | 128,5 | 30 | 615 | 1 |
| 2 | 0,9 | 0,9 | 25 | 10 | ∞ | 4,4% | 147,9 | 35 | 565 | 1 |
| 3 | 0,9 | 0,9 | 25 | 20 | ∞ | 2,7% | 163,3 | 45 | 625 | 1 |
| 4 | 0,9 | 0,9 | 25 | 50 | ∞ | 0,5% | 189,0 | 75 | 725 | 1 |
| 5 | 0,9 | 0,9 | 50 | 5 | ∞ | 2,7% | 137,7 | 55 | 675 | 1 |
| 6 | 0,9 | 0,9 | 50 | 10 | ∞ | 2,1% | 153,1 | 60 | 620 | 1 |
| 7 | 0,9 | 0,9 | 50 | 25 | ∞ | 0,7% | 168,9 | 75 | 700 | 1 |
| 8 | 0,9 | 0,8 | 50 | 5 | ∞ | 8,1% | 83,9 | 55 | 295 | 1 |
| 9 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | ∞ | 6,8% | 96,2 | 60 | 460 | 1 |
| 10 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 100 | 6,3% | 81,7 | 60 | 100 | 0,74 |
| 11 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 150 | 7,2% | 89,4 | 60 | 150 | 0,91 |
| 12 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 120 | 6,1% | 85,4 | 60 | 120 | 0,83 |
| 13 | 0,9 | 0,8 | 50 | 20 | 110 | 3,3% | 90,0 | 70 | 110 | 0,76 |
| 14 | 0,9 | 0,8 | 50 | 20 | 150 | 3,6% | 97,5 | 70 | 150 | 0,9 |
| 15 | 0,9 | 0,8 | 50 | 30 | 140 | 2,7% | 104,8 | 80 | 140 | 0,84 |
| 16 | 0,9 | 0,8 | 50 | 5 | 150 | 7,0% | 81,5 | 55 | 150 | 0,94 |
| 17 | 0,9 | 0,8 | 50 | 5 | 100 | 7,9% | 75,1 | 55 | 100 | 0,82 |
| 18 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 100 | 5,6% | 80,5 | 60 | 100 | 0,77 |
| 19 | 0,9 | 0,8 | 75 | 10 | 145 | 2,5% | 101,4 | 85 | 145 | 0,89 |
| 20 | 0,9 | 0,8 | 75 | 10 | 155 | 4,2% | 104,2 | 85 | 155 | 0,89 |
| 21 | 0,9 | 0,9 | 25 | 10 | 155 | 6,2% | 121,9 | 35 | 155 | 0,72 |
| 22 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 300 | 6,6% | 93,4 | 60 | 300 | 1 |
| 23 | 0,9 | 0,8 | 50 | 20 | 290 | 3,9% | 109,7 | 70 | 290 | 0,98 |
| 24 | 0,9 | 0,8 | 50 | 20 | 90 | 4,3% | 83,0 | 70 | 90 | 0,59 |
| 25 | 0,9 | 0,8 | 50 | 10 | 100 | 4,5% | 80,5 | 60 | 100 | 0,75 |

Taula 9: Simulació de dissenys d'assaigs clínics sota un escenari d'equivalència.

En general podem dir que la taxa de falsos resultats (que juga el paper de probabilitat error tipus I freqüentista) és una funció que depèn dels paràmetres de disseny i de la regla terminal. I quant més volem baixar la mida de la mostra esperada, més ens trobem que hem de fer servir la regla terminal per tal de prendre una decisió.

Fixem-nos que la regla de decisió terminal podria ser qüestionada a nivell individual però si avaluem el comportament de l'assaig en global, la regla terminal sembla una bona idea, perquè en realitat ens interessa que l'assaig sigui un mecanisme global que s'equivoqui dins uns límits que nosaltres imposarem. I aquests els fixem en l'etapa de disseny, preveient així la fita d'errors que assolirem. En quant a la regla d'stop per toxicitat només es va aplicar un cop en un assaig, un fet anecdòtic.

4.3.1 Cas $n_{\text{max}}=300$

A continuació mostrem les simulacions del comportament de dissenys d'assaigs clínics sota la hipòtesi d'equivalència, per al primer cas $N=300$. Es varen simular 90 dissenys diferents amb $n_0=10,20,30,50,75$, $\rho_{\text{HRR}}=0.8, 0.9$ i 0.99 i $b.s=5,10,20,30,50$ i 75 . La taula 10 mostra una selecció dels millors, mentre que a l'apèndix es pot trobar les taules extenses amb les 90 simulacions.

| Disseny | Paràmetres disseny | | | % Falsos resultats | Estudi mida mostra | | | | | | | P (Stop abans N) |
|---------|--------------------|--------------|-----|--------------------|--------------------|-----|--------|-------|-------|-------|-----|------------------|
| | n_0 | ρ_{HRR} | b.s | | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 9,4% | 40 | 70 | 100 | 105,5 | 130 | 220 | 280 | 98,4% |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 6,6% | 50 | 80 | 80 | 110,3 | 140 | 230 | 290 | 98,0% |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 4,4% | 60 | 100 | 100 | 118,4 | 140 | 220 | 300 | 98,4% |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 6,9% | 50 | 70 | 90 | 104,1 | 110 | 210 | 290 | 98,6% |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 5,8% | 60 | 90 | 90 | 110,6 | 120 | 210 | 300 | 99,2% |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 4,5% | 70 | 70 | 110 | 118,9 | 150 | 230 | 270 | 97,7% |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 8,7% | 55 | 60 | 75 | 85,4 | 95 | 160 | 300 | 99,6% |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 7,1% | 60 | 70 | 80 | 93,6 | 102,5 | 180,5 | 300 | 99,5% |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 4,9% | 70 | 70 | 90 | 107,7 | 130 | 210 | 290 | 99,1% |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 3,6% | 80 | 80 | 110 | 116,8 | 140 | 230 | 290 | 99,2% |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 4,3% | 80 | 80 | 85 | 101,1 | 110 | 175 | 300 | 99,5% |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 4,2% | 85 | 85 | 95 | 109,9 | 115 | 205 | 295 | 99,2% |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 1,7% | 95 | 95 | 95 | 123,7 | 135 | 235 | 295 | 97,8% |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 2,0% | 105 | 105 | 105 | 131,3 | 135 | 225 | 285 | 98,6% |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 1,3% | 115 | 115 | 115 | 139,8 | 155 | 235 | 275 | 97,3% |

Taula 10: simulació de dissenys d'assaigs clínics sota un escenari d'equivalència. Cas N=300.

A la taula 10 trobem aquells que compleixen que en el 95 % de les simulacions es queden amb la hipòtesi d'equivalència o que també obtenen un percentil 95 de la mida de la mostra per sota de 250. Mirant les taules de l'annex es pot veure que aquells dissenys amb hr.level=0.99 i hr.level=0.9 tenen un molt bon comportament en quant la decisió final però assolixen la decisió amb mides de al voltant de 180, mentre que existeixen dissenys amb hr.level=0.8 que també complirien amb els nostres requisits però amb una mida de mostra mitjana considerablement menor (de l'ordre de 120).

4.3.2 Cas n.max=100.

Ara farem el mateix que en el apartat anterior però amb N=100 .Dels dissenys anteriors veiem que cap aconseguix una decisió final d'equivalència superior al 95 % (veure taules a l'annex). En canvi sí que veiem uns quants superiors al 90 % però hi ha alguns molt baixos.. A la taula 11 podem veure quins són els dissenys que seleccionarem per la següent etapa de simulació.

| Disseny | Paràmetres disseny | | | % Falsos resultats | Estudi mida mostra | | | | | | | P (Stop abans N) |
|---------|--------------------|--------------|-----|--------------------|--------------------|-----|--------|-------|-----|-----|-----|------------------|
| | n_0 | ρ_{HRR} | b.s | | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 9,8% | 35 | 100 | 100 | 99,8 | 100 | 100 | 100 | 5,0% |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 90,1% | 60 | 70 | 80 | 81,2 | 100 | 100 | 100 | 5,0% |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 90,2% | 90 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 5,4% |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 90,2% | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 5,4% |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 90,4% | 55 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 0,0% |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 91,7% | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 0,0% |

Taula 11: Simulació de dissenys d'assaigs clínics sota un escenari d'equivalència. Cas N=100.

4.4 Simulacions per a l'obtenció de la potència.

4.4.1 Cas n.max=300.

- Ara comprovarem per a aquests 15 dissenys seleccionats quin és el comportament per als següents hazard ratios: 1, 1.25,1.5,1.75,2,3,4 i 5. (15x8=120 escenaris).
- Simularem 10000 assaigs en cada escenari.
- Estudiarem la potència dels dissenys proposats i escollirem un en funció d'aquest valor i de les propietats de la distribució de la mida de la mostra.

Podem veure en l'annex les taules de simulació tot i que ens centrarem en el tant per cent d'assaigs en que es produeix una decisió correcta, com a criteri de valoració d'un disseny concret. El tant per cent d'assaigs encertats per a un HRR=1 serà el nombre d'assaigs simulats amb HRR=1 que conclouen que la hipòtesi correcta és la de que HRR[0.65-1.54]. Per als HRR=1.25, H.1.5 es calcula de la mateixa manera. En canvi per als HRR simulats per sobre de 1.75 donem com a vertadera la H1: 1.54<HRR i per tant el nombre d'encerts serà el nombre d'assaigs simulats per aquesta HRR concreta que conclouen H1. Els escenaris amb HRR's per sota de un no els hem contemplat perquè es pot considerar que és una situació simètrica a la dels HRR per sobre d'un.

A la taula 12 es mostra el tant per cent de decisions correctes, dels assaigs seleccionats en l'apartat 4.3.1, (% decisions correctes sota hipòtesi d'equivalència superior a 95 % o bé percentil 95 de la mida de la mostra per sota de 250) en funció dels paràmetres de dissenys de l'assaig. Els paràmetres que ara ens permeten diferents dissenys són n_0 (ini.n), i el batch size (b.s). Els paràmetres $\rho_{HRR}=0.8$ (hr.level) i $\delta_{TOX}=0.9$ (bin.level) són els mateixos per a tots els assaigs seleccionats en l'etapa de d'estudi de característiques sota hipòtesi d'equivalència.

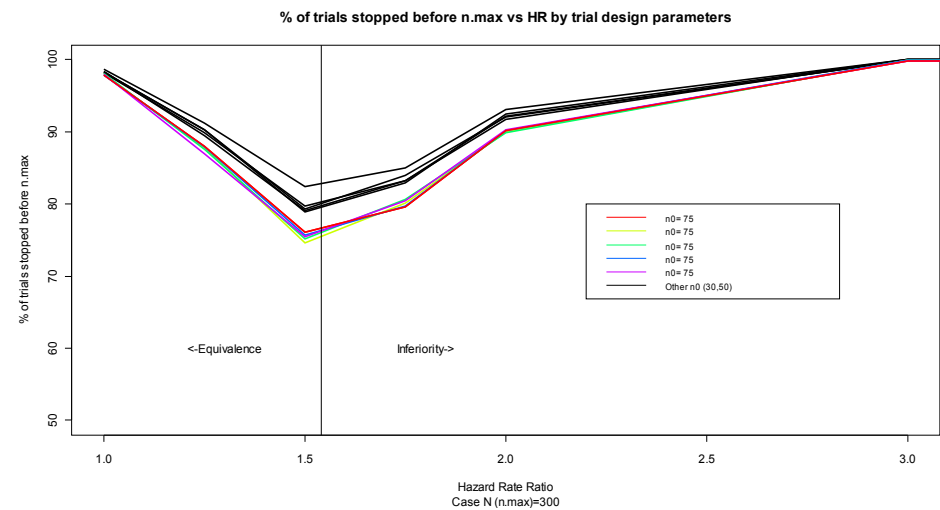
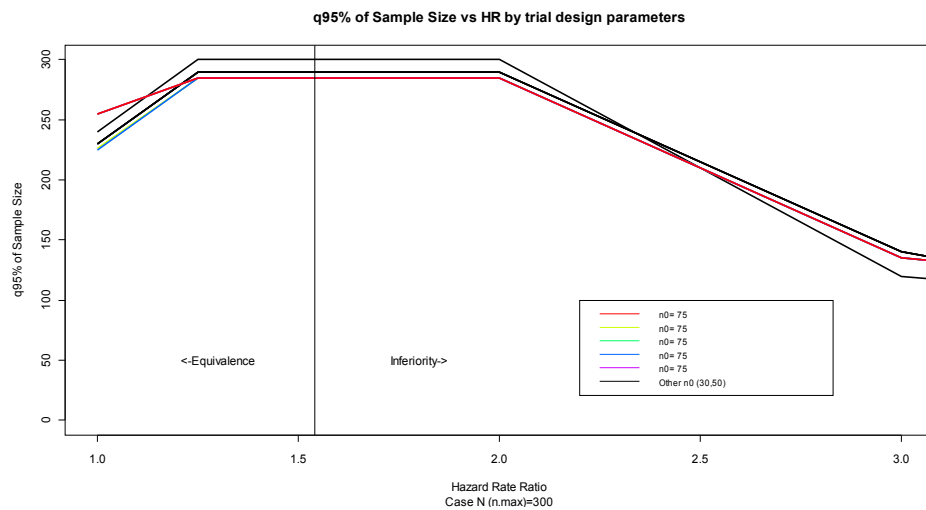
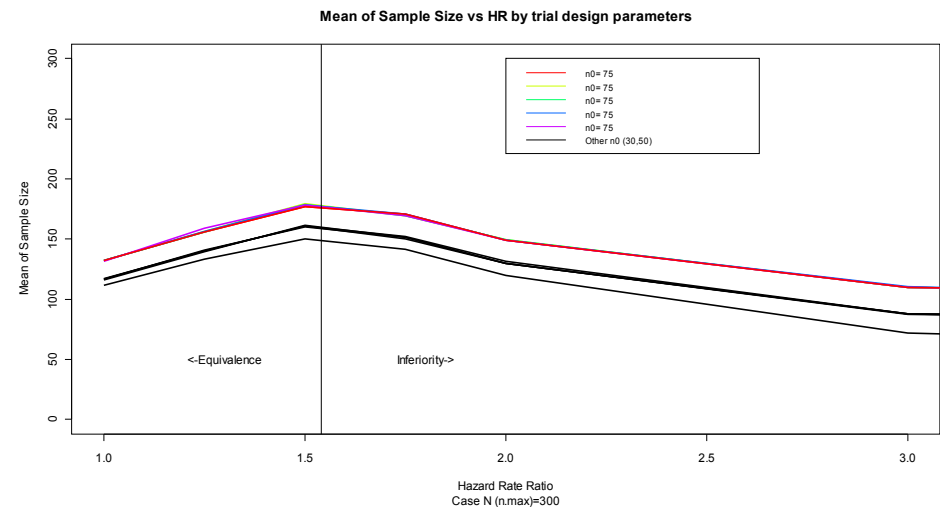
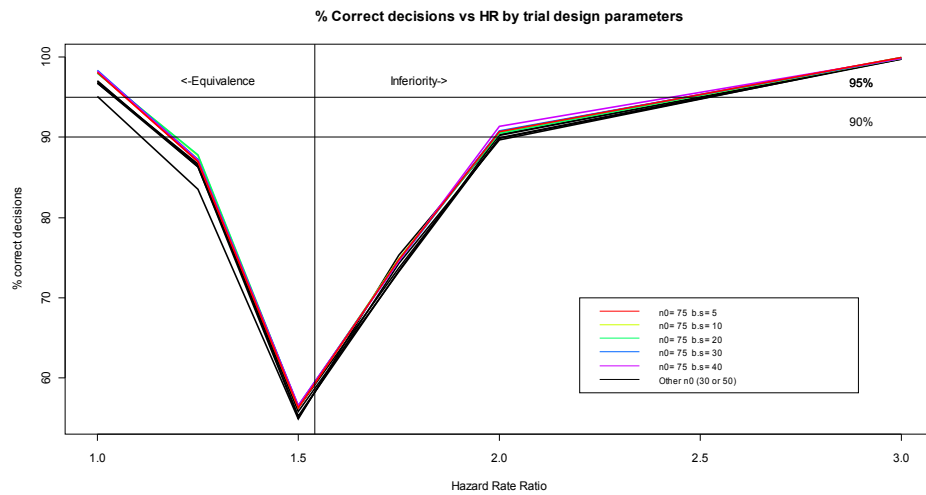
A la taula 12 es pot comprovar que la mida inicial (n_0) sembla el paràmetre a tenir més en compte ja que quant més gran és la mida inicial, més encert hi ha. Són els assaigs amb $n_0=75$ que assolixen millors percentatges d'encert, quasi a tot HRR $\in [1,3]$ però pagant-ho amb unes esperances de mides de mostra una mica per sobre. Fixem-nos a més que per HRR=2 els dissenys amb $n_0=75$ són els únics que superen el 90 % d'encert i que a HRR=1 superen el 95 %. Una possible explicació a aquest fenomen és que hi ha pocs assaigs que s'hagin aturat abans de 80 pacients, tenint en compte que el primer quartil de la mida de mostra de tots els assaigs estan per sobre de 80, excepte en $n_0=10$, b.s=30. Si fixem n_0 , tenim que les diferències produïdes entre diferents batch.size són petites. Sota aquest criteri podem dir que el millor dissenys és el $n_0=75$, batch.size=5. Aquest és l'assaig dels d'entre $n_0=75$ que necessita menys mida mostral per assolir una probabilitat de falsa equivalència per sobre de 95 % i una millor potència.

| Disseny | parametres | | % decisions correctes segons HR | | | | | | | | E[N] segons HR | | | | | | | |
|---------|------------|-----|---------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-----|----------------|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | n_0 | b.s | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 30 | 91,2 | 80,0 | 51,4 | 74,5 | 89,6 | 99,7 | 100 | 100 | 107 | 122 | 135 | 127 | 105 | 58 | 47 | 44 |
| 22 | 20 | 30 | 93,8 | 82,2 | 53,4 | 74,9 | 90,6 | 99,7 | 100 | 100 | 110 | 130 | 146 | 133 | 111 | 65 | 55 | 52 |
| 23 | 20 | 40 | 93,4 | 82,0 | 53,8 | 74,6 | 90,3 | 99,7 | 100 | 100 | 111 | 129 | 145 | 134 | 111 | 65 | 55 | 52 |
| 39 | 30 | 20 | 94,6 | 83,6 | 54,0 | 75,4 | 90,3 | 99,8 | 100 | 100 | 112 | 134 | 151 | 143 | 119 | 72 | 63 | 61 |
| 40 | 30 | 30 | 95,0 | 83,5 | 54,9 | 75,3 | 90,3 | 99,8 | 100 | 100 | 112 | 134 | 150 | 141 | 119 | 72 | 64 | 61 |
| 41 | 30 | 40 | 95,0 | 84,4 | 54,8 | 74,6 | 90,3 | 99,9 | 100 | 100 | 111 | 133 | 153 | 143 | 117 | 72 | 63 | 61 |
| 55 | 50 | 5 | 96,7 | 86,7 | 55,3 | 73,4 | 90,3 | 99,7 | 100 | 100 | 116 | 140 | 162 | 152 | 129 | 88 | 82 | 80 |
| 56 | 50 | 10 | 96,7 | 86,3 | 55,8 | 73,2 | 89,9 | 99,8 | 100 | 100 | 117 | 141 | 160 | 151 | 130 | 88 | 81 | 80 |
| 57 | 50 | 20 | 97,0 | 86,5 | 56,3 | 73,7 | 89,9 | 99,7 | 100 | 100 | 117 | 140 | 161 | 152 | 132 | 88 | 82 | 80 |
| 58 | 50 | 30 | 97,0 | 86,3 | 55,0 | 74,3 | 89,6 | 99,8 | 100 | 100 | 117 | 140 | 161 | 150 | 130 | 88 | 82 | 80 |
| 73 | 75 | 5 | 98,0 | 87,0 | 56,3 | 74,7 | 90,7 | 99,9 | 100 | 100 | 132 | 156 | 177 | 171 | 149 | 110 | 106 | 105 |
| 74 | 75 | 10 | 98,1 | 87,7 | 56,4 | 74,9 | 90,6 | 99,8 | 100 | 100 | 132 | 156 | 180 | 170 | 150 | 110 | 106 | 105 |
| 75 | 75 | 20 | 97,9 | 87,8 | 56,5 | 74,7 | 90,5 | 99,9 | 100 | 100 | 132 | 156 | 179 | 170 | 150 | 110 | 106 | 105 |
| 76 | 75 | 30 | 98,3 | 87,3 | 56,6 | 74,6 | 90,8 | 99,8 | 100 | 100 | 132 | 156 | 178 | 171 | 149 | 110 | 106 | 105 |
| 77 | 75 | 40 | 98,2 | 87,2 | 56,6 | 74,6 | 91,3 | 99,8 | 100 | 100 | 132 | 159 | 178 | 170 | 149 | 110 | 106 | 105 |

Taula 12: Tant per cent de decisions correctes i mida de mostra esperat ($E[n]$) en funció de l'HRR simulat per als diferents dissenys d'assaig. Cas $N=300$, on rang d'equivalència és $HRR \in [0.65 - 1.54]$ i rang d'inferioritat quan $HRR > 1.54$. En tots els dissenys $\rho_{HRR}=0.8$ i $\delta_{TOX}=0.9$.

Al dibuix 4 podem veure que els assaigs amb $n_0=75$ són els més potents (en colors). El preu però que s'ha de pagar és que també requereixen més mida de mostra mitjana. El percentil 95 però de mida de mostra no és dels pitjors. En quant a percentatge d'assaigs que s'aturen abans de Maximí, podem dir que en el pitjor dels casos (quan HRR simulat=1.5), el 75 % de les vegades continuarà aturant-se abans de la mida màxima de la mostra.

Millor disseny per a $N=300$: **ini.n=75, hr.level=0.8 i batch size de 5.**



Dibux 4: Gràfics de % de decisions correctes, mitjana i percentil 95 de mida de mostra, i % d'assajos que s'aturen abans de N (mida màxima). Cas N=300, on rang d'equivalència és $HRR \in [0.65 - 1.54]$ i rang d'inferioritat quan $HRR > 1.54$. En tots els dissenys $\rho_{HRR}=0.8$ i $\delta_{TOX}=0.9$.

4.4.2 Cas n max=100

- Ara comprovarem per a aquests 6 dissenys quin és el comportament per als següents hazard ratios: 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4 i 5. (6x8=48 escenaris).
- Simularem 10000 assaigs en cada escenari.
- Estudiarem la potència dels dissenys proposats i escollirem un en funció d'aquest valor i de les propietats de la distribució de la mida de la mostra.
- Hem de tenir en compte que cap escenari en H0 aconseguia un error freqüentista alfa inferior al 5 % i que hem escollit aquells que s'apropaven a un error alfa del 10 %.

| Disseny | Paràmetres de disseny | | | | % Decisions correctes per HR | | | | | | | | E[n] per HR | | | | | | | |
|---------|-----------------------|-----|------------------|------------------|------------------------------|------|-----|------|----|----|-----|-----|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | n ₀ | b.s | ρ _{HRR} | δ _{TOX} | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | | | | 90 | 77 | 55 | 66 | 81 | 98 | 100 | 100 | 99,9 | 99,6 | 98,8 | 97,2 | 94,3 | 79,6 | 67,3 | 58,4 |
| 49 | 30 | 5 | 0,99 | 0,9 | 90 | 77 | 55 | 66 | 81 | 98 | 100 | 100 | 99,9 | 99,6 | 98,8 | 97,2 | 94,3 | 79,6 | 67,3 | 58,4 |
| 56 | 50 | 10 | 0,8 | 0,9 | 88 | 76 | 54 | 66 | 81 | 98 | 100 | 100 | 81,3 | 83,5 | 83,8 | 81,4 | 77,5 | 65,7 | 61,9 | 60,6 |
| 59 | 50 | 40 | 0,8 | 0,9 | 88 | 76 | 54 | 67 | 81 | 98 | 100 | 100 | 81,0 | 83,2 | 83,8 | 81,4 | 77,3 | 65,6 | 61,8 | 60,7 |
| 66 | 50 | 50 | 0,9 | 0,9 | 89 | 77 | 54 | 67 | 81 | 98 | 100 | 100 | 98,4 | 97,9 | 95,0 | 90,6 | 86,2 | 70,6 | 63,9 | 61,7 |
| 67 | 50 | 5 | 0,99 | 0,9 | 89 | 77 | 54 | 66 | 81 | 98 | 100 | 100 | 100,0 | 99,9 | 99,4 | 98,5 | 96,6 | 85,5 | 75,7 | 69,6 |
| 72 | 50 | 50 | 0,99 | 0,9 | 89 | 77 | 54 | 66 | 80 | 98 | 100 | 100 | 100,0 | 99,9 | 99,4 | 98,4 | 96,7 | 85,6 | 75,7 | 69,7 |

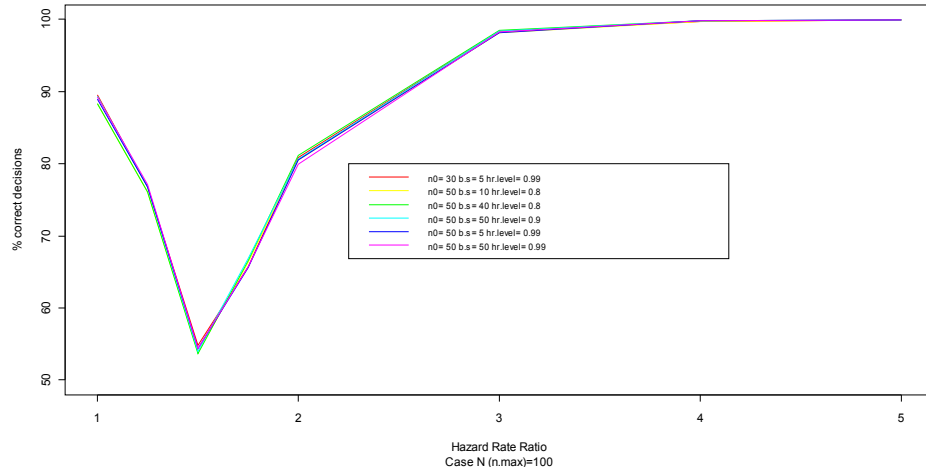
Taula 13: Tant per cent de decisions correctes en funció de l'HRR simulat per als diferents dissenys d'assaig. Cas N=100, equivalència quan HRR ∈ [0.65 – 1.54] i inferioritat quan HRR > 1.54.

En aquest altre cas també ens centrarem en els dissenys que més % de decisions correctes pren. Si ens fixem en la taula 13, tots els assaigs assoleixen xifres molt semblants, variant només en un 1 o 2 %. És per això que a la pràctica els resultats seran semblants si només considerem el % de decisions correctes com la variable decisiva per escollir el millor assaig. Per tant podem fer servir la variable mida de la mostra per desfer el empat quasi bé tècnic.

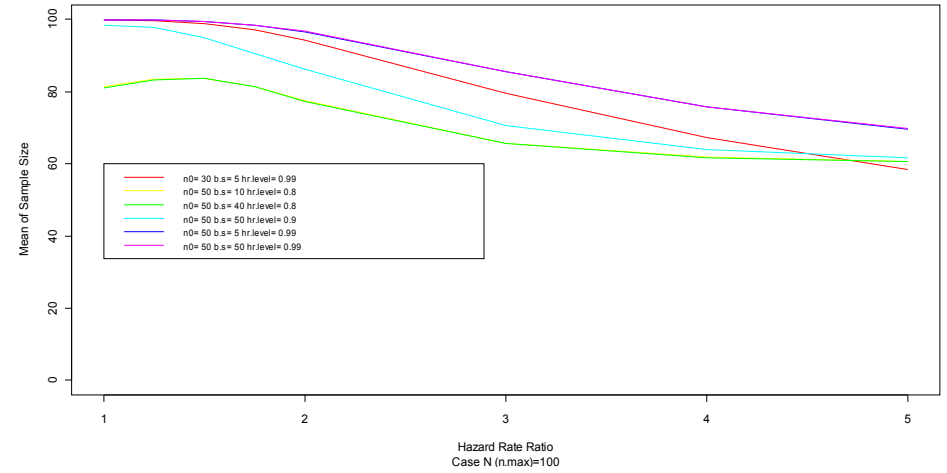
En aquest cas els que semblen que necessiten una mostra més petita subjecte a que la potència no varia són els dissenys 56 (ini.n=50, b.s.=10 i hr.level=0.8) i 59 (ini.n=50, b.s.=40 i hr.level=0.8). Com que n° 59 té un 1% més de potència quan HRR=1.75, escollirem aquest com a millor disseny.

Millor disseny per a N=100: **ini.n=50, b.s.=40 i hr.level=0.8**

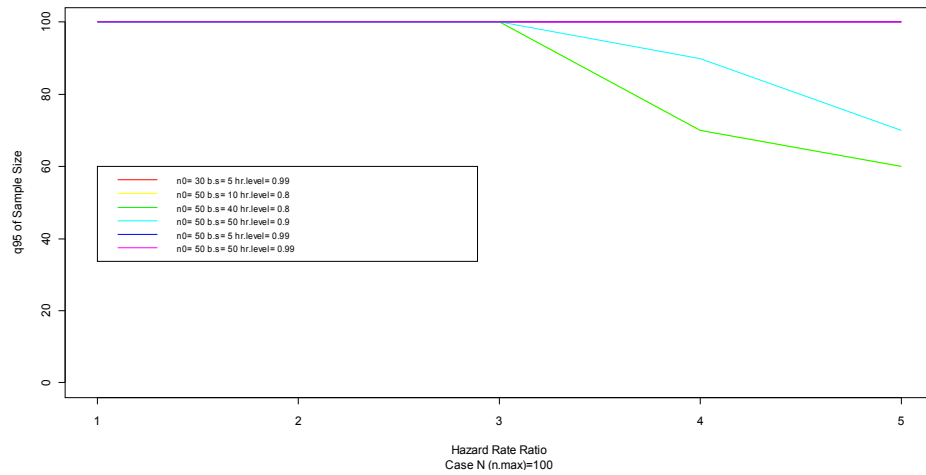
% Correct decisions vs HR by trial design parameters



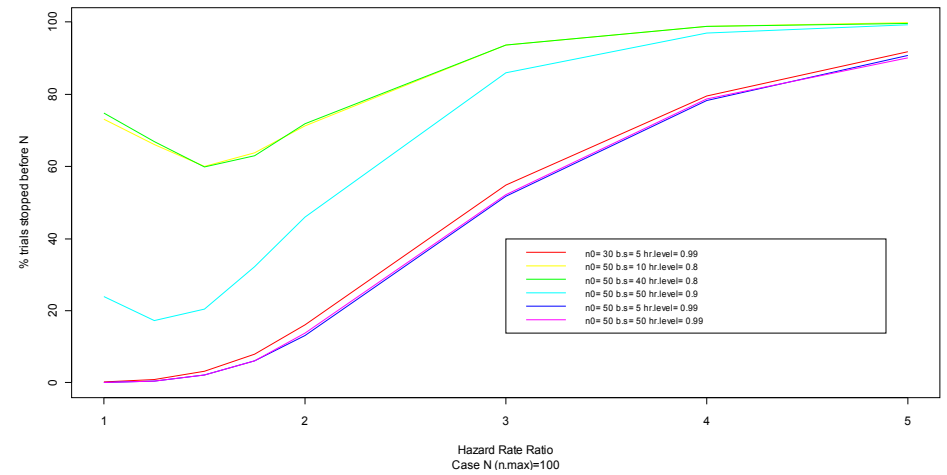
Mean of Sample Size vs HR by trial design parameters



Quantile 95 of Sample Size vs HR by trial design parameters



% trials stopped before n.max vs HR by trial design parameters



4.5 Estudi de l'efecte de la toxicitat en els dissenys

En l'etapa anterior hem conclòs que el millor disseny, o el disseny proposat per al cas $n_{max}=300$ serà el que té com a paràmetres: $ini.n=75$, $hr.level \geq 0.8$ i batch size de 5. Hem pogut veure que és el que millor comportament té en quant a l'eficàcia, tot i que hi ha algun altre tractament que tenen un rendiment semblant. Però com que estem tractant amb pacients, ens interessa posar aquest disseny en prova amb toxicitats. Voldrem veure quin seria el rendiment que donaria l'assaig en condicions en que un tractament, o fins i tot dos, fossin tòxics.

Podem suggerir diferents escenaris. Per exemple, què succeiria si el tractament més eficaç també és més tòxic?. A més, quant triga aquest assaig en aturar-se en cas que hi hagi una de les dues branques massa tòxica?. Aquest procediment permet aturar l'assaig més aviat del que es pensaria si féssim servir regles basades en valors qualitatiu?. A continuació intentarem crear diferents escenaris per tal de que puguem avaluar el disseny en condicions extremes.

A continuació crearem 27 escenaris diferents. La taula següent resumeix les simulacions i la decisió de l'assaig a la que hauríem d'arribar per encertar. A més associarem aquests colors a les decisions preses per poder després interpretar millor el resultat. Hem decidit reduir a $HRR=3$ i no treballar amb l'escenari de $HRR=5$ perquè les diferències entre un i altre es poden obviar.

| Tox A | Tox B | HRR | | |
|-------|-------|------------------|------------------|----------------|
| | | 1 | 1,5 | 3 |
| 0.2 | 0.2 | A equivalent a B | A equivalent a B | A inferior a B |
| | 0.4 | B tòxic | B tòxic | B tòxic |
| | 0.6 | B tòxic | B tòxic | B tòxic |
| 0.4 | 0.2 | A tòxic | A tòxic | A tòxic |
| | 0.4 | A i B tòxics | A i B tòxics | A i B tòxics |
| | 0.6 | A i B tòxics | A i B tòxics | A i B tòxics |
| 0.6 | 0.2 | A tòxic | A tòxic | A tòxic |
| | 0.4 | A i B tòxics | A i B tòxics | A i B tòxics |
| | 0.6 | A i B tòxics | A i B tòxics | A i B tòxics |

Taula 14: Possibilitats de decisions correctes per als escenaris simulats.

Després de simular 10000 vegades amb l'assaig seleccionat hem obtingut diversos resultats. Inicialment representarem numèricament el % de vegades que l'assaig encerta. Posteriorment representarem tant gràfica com numèricament la presa de decisions en cadascun dels escenaris.

| Tox A ($\xi_{sim,1}$) | Tox B ($\xi_{sim,2}$) | HRR | | |
|----------------------------|----------------------------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 1,5 | 3 |
| 0.2 | 0.2 | 90.73 | 53,38 | 98,9 |
| | 0.4 | 54,33 | 56,55 | 41.78 |
| | 0.6 | 99,41 | 99,59 | 98.80 |
| 0.4 | 0.2 | 54,9 | 57,59 | 42.54 |
| | 0.4 | 14,29 | 14,07 | 13,45 |
| | 0.6 | 36,1 | 36,15 | 36,34 |
| 0.6 | 0.2 | 99,52 | 99,5 | 98,77 |
| | 0.4 | 36,41 | 36,76 | 35,52 |
| | 0.6 | 96,83 | 96,48 | 96,54 |

Taula 15: % d'encerts del disseny final proposat ($n_0=75$, $\rho_{HRR}=0.8$, $b.s=5$) en cadascun dels escenaris amb 10000 simulacions a cada escenari. Cas $N=300$.

Si ens fixem en la taula 15 veiem que en una situació on hi ha poca toxicitat ($\xi_{sim,1}=P_{tox A}=0.2$ i $\xi_{sim,2}=P_{tox B}=0.2$), l'assaig es comporta força bé, tot i que a la situació d'equivalència, la taxa de falses equivalències ja no és d'un 5 %, que és el que les autoritats reguladores ens exigirien, sinó que passa a ser proper al 10 %. Si el 5 % era l'error associat a la regla l'eficàcia, ara s'afegeix un 5 % d'error atribuïble a la regla de toxicitat. És a dir, paguem un 5 % d'error més pel fet d'incloure aquesta nova regla dins l'assaig.

Recordant els % d'encerts per HRR de 1,5 i 3 en les simulacions sense toxicitat havíem obtingut 56,3 % i 99,9 % respectivament. Per tant continuem pagant en aquestes situacions la inclusió d'aquesta regla però en menor mesura (un 3 % i un 1 % de diferència). Tot apunta a que quant més extrem sigui el valor de HRR en relació als valors de toxicitats, el disseny d'assaig convergeix més ràpidament cap a les hipòtesis eficàcia que cap a les hipòtesis de toxicitat.

Per a les situacions “ $\xi_{sim,1}=P_{tox A}=0.2$ i $\xi_{sim,2}=P_{tox B}=0.4$ ” o “ $\xi_{sim,1}=P_{tox A}=0.4$ i $\xi_{sim,2}=P_{tox B}=0.2$ ” tenim que els comportaments són semblants; l'encerten al voltant del 55 %. A més sembla que quant més ambigüitat hi ha en la hipòtesi d'eficàcia, (HRR=1.5) més puja la probabilitat d'encertar-la, tot i que representen pocs punts percentuals. En canvi, quant més definit està HRR (cas HRR=3) més baixa la probabilitat de declarar el tractament tòxic com a tal. Per tant si un tractament és tòxic però molt eficaç el declararem més vegades eficaç que no pas tòxic, i hi ha un risc de quedar-nos amb ell. Una situació amb HRR=3 i branca estàndard tòxica és molt estrany que es produeixi en la realitat ja que els tractaments estàndards se suposa que s'ha comprovat anteriorment que no eren tòxiques. Una situació en canvi amb un HRR molt petit (entorn a 0,3) podria ser problemàtic si la teràpia experimental fos tòxica però molt eficaç, ja que arribaria abans la decisió de A superior a B que no pas la de A tòxica.

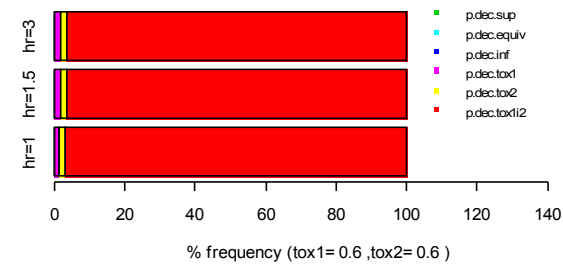
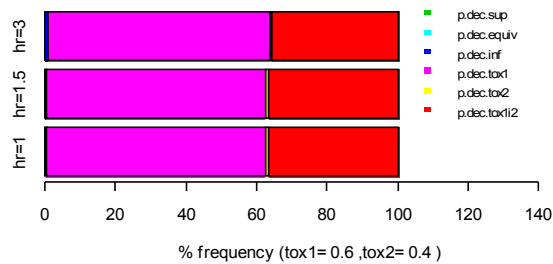
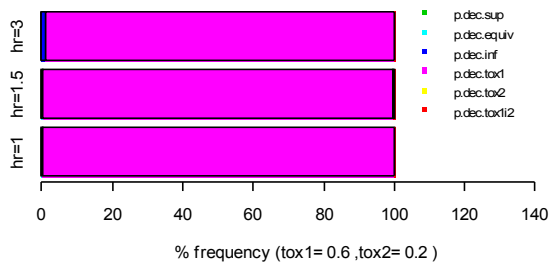
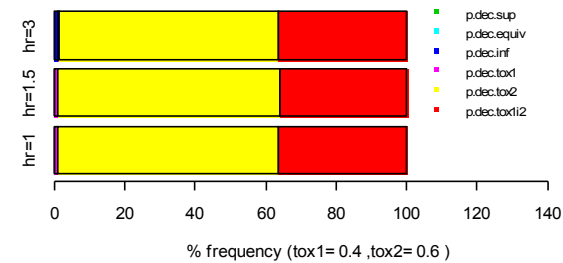
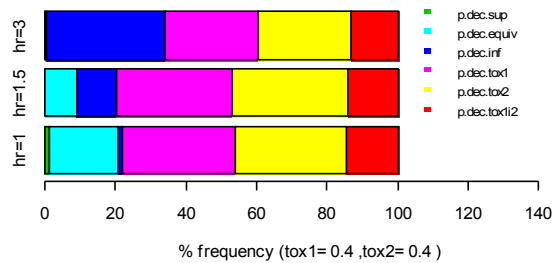
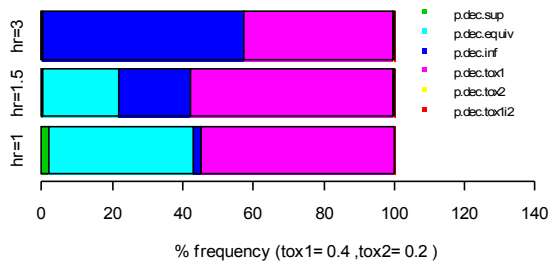
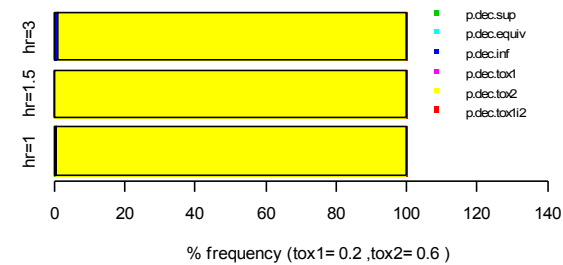
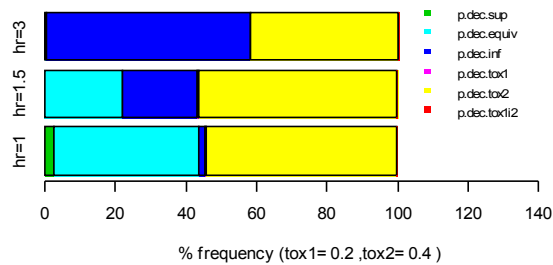
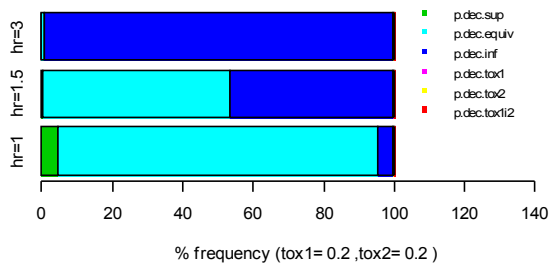
La propera taula i el següent gràfic ens indica quines són les decisions que hem pres en cadascun dels escenaris.

| Escenaris | | | Encerta | Decisió | | | | | |
|--------------------|------------------|------------------|---------|------------------|----------------|----------------|-------------|------------|------------------|
| HRR _{A/B} | P _{toA} | P _{toB} | | A equivalent a B | A inferior a B | A superior a B | A és tòxic | B és tòxic | A i B són tòxics |
| 1 | 0,2 | 0,2 | 91% | 91% | 5% | 4% | 0% | 0% | 0% |
| 1 | 0,2 | 0,4 | 54% | 41% | 2% | 2% | 0% | 54% | 0% |
| 1 | 0,2 | 0,6 | 99% | 0% | 0% | 0% | 0% | 99% | 0% |
| 1 | 0,4 | 0,2 | 55% | 41% | 2% | 2% | 55% | 0% | 0% |
| 1 | 0,4 | 0,4 | 14% | 20% | 1% | 1% | 32% | 32% | 14% |
| 1 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 0% | 0% | 1% | 63% | 36% |
| 1 | 0,6 | 0,2 | 100% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% | 0% |
| 1 | 0,6 | 0,4 | 36% | 0% | 0% | 0% | 62% | 1% | 36% |
| 1 | 0,6 | 0,6 | 97% | 0% | 0% | 0% | 1% | 2% | 97% |
| 1,5 | 0,2 | 0,2 | 53% | 53% | 46% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,2 | 0,4 | 57% | 22% | 21% | 0% | 0% | 57% | 0% |
| 1,5 | 0,2 | 0,6 | 100% | 0% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% |
| 1,5 | 0,4 | 0,2 | 58% | 22% | 21% | 0% | 58% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,4 | 0,4 | 14% | 9% | 11% | 0% | 33% | 33% | 14% |
| 1,5 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 0% | 0% | 1% | 63% | 36% |
| 1,5 | 0,6 | 0,2 | 100% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,6 | 0,4 | 37% | 0% | 0% | 0% | 62% | 1% | 37% |
| 1,5 | 0,6 | 0,6 | 96% | 0% | 0% | 0% | 2% | 2% | 96% |
| 3 | 0,2 | 0,2 | 99% | 1% | 99% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 3 | 0,2 | 0,4 | 42% | 0% | 58% | 0% | 0% | 42% | 0% |
| 3 | 0,2 | 0,6 | 99% | 0% | 1% | 0% | 0% | 99% | 0% |
| 3 | 0,4 | 0,2 | 43% | 0% | 57% | 0% | 43% | 0% | 0% |
| 3 | 0,4 | 0,4 | 13% | 0% | 34% | 0% | 26% | 26% | 13% |
| 3 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 1% | 0% | 1% | 62% | 36% |
| 3 | 0,6 | 0,2 | 99% | 0% | 1% | 0% | 99% | 0% | 0% |
| 3 | 0,6 | 0,4 | 36% | 0% | 1% | 0% | 63% | 1% | 36% |
| 3 | 0,6 | 0,6 | 97% | 0% | 0% | 0% | 2% | 2% | 97% |

Taula 16: Decisions preses en funció dels escenaris. A la columna "encerta" podem veure el % d'encerts del disseny proposat (ini.n=75, $\rho_{HRR}=0.8$ i batch size de 5) per al cas N=300.

| Escenaris | | | Encerta | Decisió | | | | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|---------|------------------|----------------|----------------|------------|------------|------------------|
| HRR _{AvsB} | P _{toxA} | P _{toxB} | | A equivalent a B | A inferior a B | A superior a B | A és tòxic | B és tòxic | A i B són tòxics |
| 1,5 | 0,2 | 0,6 | 100% | 0% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% |
| 1 | 0,6 | 0,2 | 100% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,6 | 0,2 | 100% | 0% | 0% | 0% | 100% | 0% | 0% |
| 1 | 0,2 | 0,6 | 99% | 0% | 0% | 0% | 0% | 99% | 0% |
| 3 | 0,2 | 0,2 | 99% | 1% | 99% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 3 | 0,2 | 0,6 | 99% | 0% | 1% | 0% | 0% | 99% | 0% |
| 3 | 0,6 | 0,2 | 99% | 0% | 1% | 0% | 99% | 0% | 0% |
| 1 | 0,6 | 0,6 | 97% | 0% | 0% | 0% | 1% | 2% | 97% |
| 3 | 0,6 | 0,6 | 97% | 0% | 0% | 0% | 2% | 2% | 97% |
| 1,5 | 0,6 | 0,6 | 96% | 0% | 0% | 0% | 2% | 2% | 96% |
| 1 | 0,2 | 0,2 | 91% | 91% | 5% | 4% | 0% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,4 | 0,2 | 58% | 22% | 21% | 0% | 58% | 0% | 0% |
| 1,5 | 0,2 | 0,4 | 57% | 22% | 21% | 0% | 0% | 57% | 0% |
| 1 | 0,4 | 0,2 | 55% | 41% | 2% | 2% | 55% | 0% | 0% |
| 1 | 0,2 | 0,4 | 54% | 41% | 2% | 2% | 0% | 54% | 0% |
| 1,5 | 0,2 | 0,2 | 53% | 53% | 46% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 3 | 0,4 | 0,2 | 43% | 0% | 57% | 0% | 43% | 0% | 0% |
| 3 | 0,2 | 0,4 | 42% | 0% | 58% | 0% | 0% | 42% | 0% |
| 1,5 | 0,6 | 0,4 | 37% | 0% | 0% | 0% | 62% | 1% | 37% |
| 1 | 0,6 | 0,4 | 36% | 0% | 0% | 0% | 62% | 1% | 36% |
| 3 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 1% | 0% | 1% | 62% | 36% |
| 1,5 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 0% | 0% | 1% | 63% | 36% |
| 1 | 0,4 | 0,6 | 36% | 0% | 0% | 0% | 1% | 63% | 36% |
| 3 | 0,6 | 0,4 | 36% | 0% | 1% | 0% | 63% | 1% | 36% |
| 1 | 0,4 | 0,4 | 14% | 20% | 1% | 1% | 32% | 32% | 14% |
| 1,5 | 0,4 | 0,4 | 14% | 9% | 11% | 0% | 33% | 33% | 14% |
| 3 | 0,4 | 0,4 | 13% | 0% | 34% | 0% | 26% | 26% | 13% |

Taula 17: Rànkings d'encerts en decisions preses en funció dels escenaris. A la columna "encerta" podem veure el % d'encerts del disseny proposat (ini.n=75, □HRR=0.8 i batch size de 5) per al cas N=300 i en negreta el tant per cent de decisions correctes per aquell disseny.



Dibux 5: Gràfics de decisions preses en funció dels valors de HRR simulats i de les probabilitats de toxicitats simulades $\xi_{sim,1}$ i $\xi_{sim,2}$.

Sobta sobretot el fet que si totes dues branques són tòxiques però una d'elles ho és més que l'altre (casos " $\xi_{sim,1}=P_{toxA}=0.4$ i $\xi_{sim,2}=P_{toxB}=0.6$ " o " $\xi_{sim,1}=P_{toxA}=0.6$ i $\xi_{sim,2}=P_{toxB}=0.4$ "), l'assaig s'aturarà però degut a la branca més tòxica i no declararà que ho són totes dues. De les anteriors situacions, la segona està clar que donarà la branca experimental com a tòxica i no hi haurà un perill potencial pel fet de canviar la indicació del tractament, però per la primera, estariem conclouent que l'estàndard seria tòxic i que l'experimental no, que suposa un error de pitjor característiques.

La situació amb una indeterminació total és pitjor situació de totes és quan $\xi_{sim,1}=P_{toxA}=0.4$ i $\xi_{sim,2}=P_{toxB}=0.4$, com es pot veure a la taula amb el rànquing, on pot passar pràcticament qualsevol cosa. Només hi ha un 14 % d'encert. De fet si mirem la taula del rànquing els pitjors escenaris són aquells que presenten almenys una branca tòxica del 0.4. En canvi qualsevol valor del HRR té presència tant en els bons com en els escenaris dolents.

Els errors comesos per disseny en l'escenari d'una sola branca tòxica i un HRR=1.5 és comprensible que existeixi i no només succeeix en aquest disseny proposat al treball de màster, sinó també en altres dissenys, ja que es tracta d'un escenari massa ambigu de cara a prendre una decisió. En canvi; ¿ Podem considerar que és un error que l'assaig s'aturi i declari que una de les dues branques és tòxica quan en realitat les són totes dues?. Mirem per exemple el cas amb $\xi_{sim,1}=P_{toxA}=0.4$ i $\xi_{sim,2}=P_{toxB}=0.6$ ". És obvi que com que el tractament B és més tòxic que l'A, la probabilitat a posteriori de toxicitat de B assoleixi abans el valor de δ_{TOX} que no pas la de la branca A. I la nostra intenció al incloure les regles de toxicitat és bàsicament no posar en risc més pacients dels necessaris. Per tant ens podem preguntar: és aquest disseny segur pels pacients?. A la taula 18 presentem els mateixos resultats que a la taula 15 però considerarem un encert si l'assaig s'atura correctament en un escenari on s'hagi d'aturar. Per exemple, considerarem encert si en un escenari amb $\xi_{sim,1}=P_{toxA}=0.4$ i $\xi_{sim,2}=P_{toxB}=0.6$ " l'assaig s'atura o bé declarant que la branca A és tòxica, o que B és tòxica o que ambdues són tòxiques. La justificació per a fer això es basa precisament en la idea de que és més fàcil que la regla assoleixi una probabilitat superior a δ_{TOX} més ràpidament en la branca B que en la A.

| Tox A ($\xi_{sim,1}$) | Tox B ($\xi_{sim,2}$) | HRR | | |
|----------------------------|----------------------------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 1,5 | 3 |
| 0.2 | 0.2 | 90,7 | 53,4 | 98,9 |
| | 0.4 | 54,3 | 56,6 | 41,8 |
| | 0.6 | 99,4 | 99,6 | 98,9 |
| 0.4 | 0.2 | 54,9 | 57,6 | 42,6 |
| | 0.4 | 55,0 | 79,6 | 65,7 |
| | 0.6 | 99,7 | 99,7 | 99,2 |
| 0.6 | 0.2 | 99,5 | 99,5 | 98,9 |
| | 0.4 | 99,7 | 99,8 | 99,2 |
| | 0.6 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Taula 18: Percentatge d'encerts del disseny final proposat ($n_0=75$, $\rho_{HRR}=0.8$, $b.s=5$) en cadascun dels escenaris amb 10000 simulacions a cada escenari, i considerant com a encert si s'atura correctament. Cas $N=300$.

Veient la taula 18 podem observar que en general el rendiment de l'assaig en quant a assegurar la seguretat és molt millor que el que percebíem a la taula 15. Milloren moltíssim els escenaris amb una branca amb toxicitat de 0,6. En canvi continua havent-hi problemes en els escenaris més ambigus de cara a prendre una

decisió (cas una sola branca amb $P_{\text{TOX}}=0.4$). Si ens fixem en els escenaris $P_{\text{TOX,A}}=0.4$ i $P_{\text{TOX,B}}=0.6$ o viceversa, veiem que en realitat el que podria estar passant és que és més probable que assolim abans la decisió de declarar tòxic B que no pas la de A (o viceversa) Tenint en compte les taules 15 i 18 conjuntament podríem dir que quan declarem que totes dues branques són tòxiques podem estar força segurs de que això és així, però quan declarem una sola branca com a tòxica caldria explorar la probabilitat a posteriori de l'altra no fos cas que, tot i que no assolís δ_{TOX} , hagi la probabilitat a posteriori associada a la regla d'stop també sigui alta.

En realitat no hem de perdre de vista que el nostre interès en l'assaig és comparar els temps de supervivència dins unes condicions segures per als pacients. Per tant una possible recomanació a l'hora d'analitzar les dades és que en cas de que s'aturi l'assaig a causa d'una sola branca, consistirà en explorar la probabilitat a posteriori de toxicitat de l'altra.

5 Discussió.

Darrerament s'han proposat a la literatura diversos dissenys d'assaigs clínics que tenen en compte tant l'eficàcia com la toxicitat conjuntament. D'aquests se'n diuen "multiple outcome trials". Curiosament a la pràctica no hi ha en càncer molts protocols d'assaigs que contemplin aquesta possibilitat i tots es basen en la majoria de les ocasions en els models clàssics, tenint cura de la seguretat amb mètodes més qualitius. En ocasions és el mateix cap clínic qui decideix aturar l'assaig amb toxicitats altes, i de vegades es basa en comitès de monitorització de dades (data monitoring committees, és a dir, DMCs). Els comitès avaluen inicialment la variable principal de l'assaig tot i que poden fer servir criteris estadístics per recomanar aturar l'assaig a per toxicitat. Alguns comitès independents prenen decisions a partir de la probabilitat a posteriori de cadascuna de les hipòtesis o bé a través de funcions de guanys o pèrdues (teoria de la decisió). De totes maneres sempre són recomanacions i aquest mètodes no solen aparèixer en el protocol de l'assaig. El que hem proposat nosaltres és un disseny amb regles d'aturades tant per eficàcia com per toxicitat ben definides en el protocol.

Dins els dissenys que avaluen dues respostes a la vegada (eficàcia i toxicitat) hi ha de diverses propostes. Hi ha per exemple el de Conaway i Petroni (1995) que tracta des d'una aproximació freqüentista seqüencial, i on la hipòtesi nul·la i la alternativa es poden expressar sobre un pla, on en l'eix de les x's és la probabilitat de resposta i en l'eix de les y's és la probabilitat de toxicitat. Però com hem comentat aquesta alternativa no és vàlida per a nosaltres perquè ni l'eficàcia la valorem com una variable dicotòmica (necessitem una variable de supervivència), ni la natura de les hipòtesis és la que desitgem (volem decidir entre tres hipòtesis), ni ens permet l'aprofitament de les dades aconseguides en etapes prèvies. Un disseny força interessant pel fet de ser conjugat és el que proposa Stallard i Thall (1999), on fan servir com a priori una distribució Dirichlet i com a variable resposta una multinomial on representen eficàcia i toxicitat com una taula 2x2. Aquest disseny però té com a protagonista una funció de guany, enfocant el problema com un de la teoria de la decisió. Aquí continuem tenint el problema de que l'eficàcia es mesura com una variable dicotòmica. Un altra disseny interessant és el que proposen Thall i Cheng (1999), on són els clínics qui

defineixen la regió de la hipòtesi nul·la mitjançant uns punts de talls en el mateix plànol. Aquests dissenys proporcionen una bona eina per a treballar amb la distribució conjunta de totes dues variables. El nostre disseny té la limitació de que treballa amb probabilitats marginals de toxicitat i d'eficàcia. Per tant si volguéssim estudiar la relació toxicitat-eficàcia no ho podríem fer des d'un punt de vista analític. Però té l'avantatge de que sí que treballa amb una variable de supervivència, on pot haver-hi informació censurada, i on podem definir tres hipòtesis (superioritat, equivalència i inferioritat). A més té el punt fort de que treballa amb models conjugats, fet que facilita enormement els càlculs. I tot i que les característiques operacionals poden ser molt costoses computacionalment, el desenvolupament dels càlculs durant el transcurs de l'assaig són exactes i poc costosos. Els dissenys anteriorment esmentats tenen la bondat de que fan servir la funció distribució conjunta per definir la hipòtesi nul·la i l'alternativa i ajusten l'error de tipus I a aquestes. Hem controlat la probabilitat de declarar superioritat/inferioritat falsament. La toxicitat l'hem plantejat només com una regla de seguretat que es podria activar o no.

La incorporació de la regla de seguretat hem vist que ha causat un increment de fals resultat sota equivalència. Aquest fenomen es podria solucionar en el nostre model proposat si recalibressim el disseny de l'assaig.

El que sí és evident és que l'assaig actual és millorable en aquells escenaris on la decisió és més ambigua. De vegades s'atura massa aviat com per tenir una decisió sobre l'altra variable d'interès. És a dir, en alguns casos s'atura per eficàcia abans que per toxicitat quan en realitat la toxicitat és rellevant, i viceversa. Però això és fàcil de resoldre. Només caldria representar les probabilitats a posteriori de cadascuna de les hipòtesis possibles i fer una bona lectura al respecte. Concretant, si ens surt que la branca experimental és més eficaç però la probabilitat a posteriori de $P\{\xi_1|D\}=0.78$, podríem dir que, tot i que no es demostra que sigui tòxica, estariem davant un risc, i caldria un estudi d'extensió per provar o descartar que efectivament el tractament és segur.

A més, també hem de tenir en compte que les decisions s'han estat prenent amb mides de mostres raonablement baixes per als dissenys fase III (aproximadament entre 150 i 200 pacients).

Respecte la mida de la mostra és difícil poder comparar amb els assaigs clàssics, ja que la naturalesa de les hipòtesis és completament diferent. Però tot indica que amb aquestes xifres estem reduint la mida de mostra substancialment. A més val la pena destacar el que ja dèiem prèviament: tenim dos dissenys en un: de superioritat i d'equivalència al preu d'un i per tant és menys costós.

6 Conclusió i treballs futurs.

6.1 Conclusió

El disseny proposat en aquesta tesina aporta alguns elements nous, com pot ser la múltiple resposta amb variable de supervivència i toxicitat, i el poder contrastar equivalència i superioritat en un sol assaig, i amb unes mides de mostra força assequibles. En canvi l'algorisme no funciona prou bé en alguns escenaris de toxicitat, i a més els errors de la regla de toxicitat s'acumulen als errors de la regla d'eficàcia, probablement

perquè treballa ambdues variables marginalment.

6.2 Treballs futurs.

El model d'Ahmed es basa en un model exponencial de temps fins l'esdeveniment i en un model exponencial de censures. Es desconeix si aquest plantejament correspon a moltes situacions que es donen a la natura, però es pot dir que el model de censura "exponencial" sembla massa rígida. En els assaigs clínics la censura sol ser de tipus I (segons la classificació de J.F. Lawless. 1982), fet que convida a pensar que la distribució serà uniforme. De la mateixa manera, dir que els temps fins l'esdeveniment és exponencial implica suposar que el risc és constant; fet que no sembla que hagi de succeir d'aquesta manera a la natura.

El model d'Ahmed es basa en un model exponencial de temps fins l'esdeveniment i en un model exponencial de censures. Dir que la distribució del temps fins a la progressió de la malaltia correspon a una llei exponencial pot ser poc acurat. La llei exponencial s'ha aplicat sobre tot a processos industrials però l'ús de regressions paramètriques basades en l'exponencial a dia d'avui és molt poc freqüent a la branca de la salut. L'èxit de l'estimador del producte límit i de la regressió de Cox en salut es deu a que no fem suposicions sobre la distribució del risc. Es podria intentar per tant millorar el model en aquest aspecte.

Per altra banda, en els assaigs clínics el tipus de censura segons la classificació de J.F. Lawless (1982) és una modificació del tipus 2, ja que els pacients van entrant en l'assaig (de manera uniforme) i el temps d'estudi està limitat pels temps d'esdeveniments observats. El nostre model ha suposat un tipus de censura I i a més que aquestes censures es regeixen per una llei exponencial. Caldria per tant crear versemblances que reproduïxin el com es recluten els pacients i tenint en compte que la decisió es pren a l'anàlitz r un nombre de pacients seqüencial.

Una de les paradoxes ja comentades a la introducció és que la variable d'interès és la de supervivència global. Volem teràpies que allarguin la vida dels pacients i per tant el temps fins l'èxitus es la variable més rellevant. En canvi les decisions terapèutiques es basen en la variable resposta tumoral. Els oncòlegs mesuren la quantitat de malaltia que té el pacient mitjançant imatges radiològiques (TAC , ressonància magnètica). Això els hi dona una mesura en cm o cm² (depèn del criteri). La resposta tumoral no és més que l'evolució en tant per cent d'aquesta mesura respecte la mesura basal o la mesura mínima assolida durant seguiments anteriors. Les decisions terapèutiques es basen en aquestes mesures però en molts casos hi ha mesura de relació entre variable resposta i supervivència global. Nosaltres voldríem en un futur trobar aquesta mesura de relació.

El fet de treballar amb probabilitats conjuntes o funcions de pèrdua que integrin toxicitat i efectivitat podrien ajudar a controlar l'efecte de l'addició d'error de la regla de toxicitat a la d'eficàcia. En canvi haurem de ser molt curosos amb el que fem per tal de no produir un disseny massa conservador en la regla d'eficàcia. Tampoc s'ha explorat el factor de Bayes com a mesura complementària d'anàlisi del rendiment de l'assaig, Per últim el mecanisme de simulació de dades és millorable.

7 Bibliografia.

1. Joseph A. DiMasi and Henry G. Grobowsky Economics of New Oncology Drug Development. Journal of Clinical Oncology. 2007 Vol 25-2. January 10.
2. David J.Spiegelhalter, Keith R. Abrams and Jonathan P. Myles. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation.. Statistics in Practice. Wiley. 2004.
3. Joseph G. Ibrahim, Ming-Hui Chen and Debajyoti Sinha. Bayesian Survival Analysis. Springer Series in Statistics. Springer 2001.
4. Simon.R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. Controlled Clinical Trials. 1989. 10:1-10,. <http://linus.nci.nih.gov/brb/samplesize/otds.html>.
5. Bernardo, J. M. And Smith, A. F. M. Bayesian Theory. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester . 1994.
6. Ahmed A. Bayes Estimation of the Lifetime Parameters for the Exponential Distribution. Journal of Mathematics and Statistics. 2007. 3 (3): pp.106-108.
7. Mark R. Conaway; Gina R. Petroni .Bivariate Sequential Designs for phase II Trials. Biometrics, Jun,1995. Vol. 51, No.2.,pp.656-664:
8. Thall PF, Simon R, Estey EH. Bayesian sequential monitoring designs for single-arm clinical trials with multiple outcomes. Statistics in Medicine.1995. 14:pp.357-379.
9. Lawless, Jerald F. Statistical Models and Methods for Lifetime Data. 1982. Wiley, cop.New York, NY
10. Jennison, J. And Turnbull, B.W. Group Sequential Clinical Methods with Applications to Clinical Trials. Chapman & Hall.(2000). London.
11. Nigel Stallard, Peter F. Thall, and John Whitehead. Decision Theoretic Designs for Phase II Clinical Trials with Multiple Outcomes. BIOMETRICS.September 1999. 55, pp. 971-977
12. Peter F. Thall and Su-Chun Chengt. Treatment Comparisons Based on Two-Dimensional Safety and Efficacy Alternatives in Oncology Trials. BIOMETRICS. September 1999.V. 55, 746-753
13. J. Cook and Vern T. Farewell. Guidelines for Monitoring Efficacy and Toxicity Responses in Clinical Trials Richard.BIOMETRICS. December 1994. V.50, pp.1146-1152
14. Hurwitz,H et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. The New England Journal of Medicine. June 3,2004..Vol.350 No.23 pp.2335-2342.
15. Leonard B. Saltz, et al. . Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. Journal of Clinical Oncology. 20 April 2008.Vol.26. No. 12. pp.2013-2019.
16. C. Jennison and B.W. Turnbull. Group Sequential Tests for Bivariate Response: Interim Analyses of Clinical Trials with Both Efficacy and Safety Endpoints. Biometrics. Sep., 1993. Vol. 49, No. 3 . pp. 741-752.
17. O'Quigley J. and Shen L.Z. Continual Reassessment Method: A Likelihood Approach. Biometrics.

June 1996. V. 52 N° 2. pp. 673-684.

18. Pocock S.J. Group Sequential Methods in the Design and Analysis of Clinical Trials Group Sequential Methods in the Design and Analysis of Clinical Trials. Biometrika. Aug., 1977. V.64 No. 2 , pp. 191-199
19. Storer B.E. Design and Analysis of Phase I Clinical Trials. Biometrics. Sep 1989. Vol. 45, No. 3, pp. 925-937.

8 Apèndix.

8.1 Taules de simulació.

(Veure pàgina següent)

8.1.1 Simulació sobre la hipòtesi nul·la cas N=300

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | Estudi mida mostra | | | | | | | Regla stop HR | | | Stop per toxicitat | | Decisió Final | | | |
|---------|--------------------|----------|-----|--|--------------------|-----|--------|-------|-----|-----|-----|---------------|-------|-----|--------------------|----------|---------------|-----|-----|-----|
| | ini,n | hr,level | b,s | | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | inf | equiv | sup | branca A | branca B | stop.rule | A>B | A=B | A<B |
| 1 | 10 | 0,8 | 5 | | 15 | 30 | 55 | 61,2 | 75 | 135 | 300 | 156 | 683 | 156 | 3 | 1 | 999 | 158 | 686 | 156 |
| 2 | 10 | 0,8 | 10 | | 20 | 60 | 70 | 79,7 | 90 | 180 | 300 | 104 | 789 | 100 | 1 | 0 | 994 | 105 | 795 | 100 |
| 3 | 10 | 0,8 | 20 | | 30 | 70 | 90 | 96,7 | 110 | 210 | 290 | 55 | 861 | 69 | 0 | 0 | 985 | 55 | 876 | 69 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | | 40 | 70 | 100 | 105,5 | 130 | 220 | 280 | 53 | 891 | 40 | 0 | 0 | 984 | 54 | 906 | 40 |
| 5 | 10 | 0,8 | 40 | | 50 | 90 | 90 | 119,9 | 130 | 250 | 290 | 24 | 925 | 35 | 0 | 0 | 984 | 24 | 940 | 35 |
| 6 | 10 | 0,8 | 50 | | 60 | 110 | 110 | 127,2 | 160 | 260 | 260 | 24 | 917 | 19 | 0 | 0 | 959 | 25 | 953 | 22 |
| 7 | 10 | 0,9 | 5 | | 15 | 85 | 100 | 114,4 | 140 | 250 | 300 | 78 | 821 | 75 | 1 | 2 | 976 | 78 | 846 | 76 |
| 8 | 10 | 0,9 | 10 | | 20 | 100 | 120 | 136,1 | 160 | 290 | 300 | 46 | 861 | 49 | 1 | 0 | 957 | 47 | 903 | 50 |
| 9 | 10 | 0,9 | 20 | | 30 | 110 | 130 | 155,1 | 190 | 290 | 290 | 20 | 891 | 22 | 0 | 0 | 933 | 22 | 955 | 23 |
| 10 | 10 | 0,9 | 30 | | 40 | 130 | 160 | 164,1 | 190 | 280 | 280 | 19 | 902 | 11 | 0 | 0 | 930 | 20 | 967 | 13 |
| 11 | 10 | 0,9 | 40 | | 50 | 130 | 170 | 177,1 | 210 | 290 | 290 | 12 | 897 | 8 | 0 | 0 | 914 | 13 | 977 | 10 |
| 12 | 10 | 0,9 | 50 | | 60 | 110 | 160 | 176,3 | 210 | 260 | 260 | 7 | 855 | 7 | 0 | 0 | 868 | 10 | 979 | 11 |
| 13 | 10 | 0,99 | 5 | | 15 | 220 | 260 | 252,7 | 300 | 300 | 300 | 6 | 629 | 9 | 2 | 3 | 646 | 10 | 980 | 10 |
| 14 | 10 | 0,99 | 10 | | 20 | 250 | 290 | 270,4 | 300 | 300 | 300 | 5 | 593 | 1 | 2 | 1 | 591 | 10 | 986 | 4 |
| 15 | 10 | 0,99 | 20 | | 30 | 270 | 290 | 277,0 | 290 | 290 | 290 | 2 | 446 | 0 | 1 | 1 | 438 | 6 | 989 | 5 |
| 16 | 10 | 0,99 | 30 | | 220 | 280 | 280 | 273,7 | 280 | 280 | 280 | 0 | 402 | 0 | 0 | 0 | 373 | 5 | 994 | 1 |
| 17 | 10 | 0,99 | 40 | | 50 | 290 | 290 | 283,4 | 290 | 290 | 290 | 0 | 400 | 1 | 0 | 0 | 371 | 3 | 995 | 2 |
| 18 | 10 | 0,99 | 50 | | 210 | 260 | 260 | 259,6 | 260 | 260 | 260 | 0 | 220 | 0 | 0 | 0 | 183 | 7 | 989 | 4 |
| 19 | 20 | 0,8 | 5 | | 25 | 50 | 60 | 68,6 | 80 | 135 | 300 | 106 | 788 | 104 | 0 | 1 | 999 | 106 | 790 | 104 |
| 20 | 20 | 0,8 | 10 | | 30 | 60 | 70 | 86,1 | 100 | 190 | 300 | 73 | 854 | 59 | 0 | 0 | 986 | 74 | 865 | 61 |
| 21 | 20 | 0,8 | 20 | | 40 | 60 | 80 | 99,2 | 120 | 200 | 300 | 45 | 895 | 53 | 0 | 0 | 993 | 45 | 900 | 55 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | | 50 | 80 | 80 | 110,3 | 140 | 230 | 290 | 25 | 919 | 36 | 0 | 0 | 980 | 27 | 934 | 39 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | | 60 | 100 | 100 | 118,4 | 140 | 220 | 300 | 27 | 941 | 16 | 0 | 0 | 984 | 28 | 956 | 16 |
| 24 | 20 | 0,8 | 50 | | 70 | 70 | 120 | 123,5 | 170 | 270 | 270 | 25 | 941 | 17 | 0 | 0 | 983 | 26 | 955 | 19 |
| 25 | 20 | 0,9 | 5 | | 25 | 90 | 105 | 122,5 | 145 | ### | 300 | 54 | 858 | 50 | 1 | 1 | 964 | 55 | 892 | 53 |
| 26 | 20 | 0,9 | 10 | | 30 | 100 | 120 | 140,0 | 170 | 280 | 300 | 34 | 906 | 28 | 0 | 1 | 969 | 34 | 937 | 29 |
| 27 | 20 | 0,9 | 20 | | 40 | 120 | 140 | 153,8 | 180 | 300 | 300 | 15 | 913 | 20 | 0 | 0 | 948 | 17 | 962 | 21 |
| 28 | 20 | 0,9 | 30 | | 50 | 110 | 140 | 166,9 | 200 | 290 | 290 | 14 | 906 | 8 | 0 | 0 | 928 | 16 | 974 | 10 |
| 29 | 20 | 0,9 | 40 | | 60 | 140 | 140 | 171,3 | 220 | 300 | 300 | 11 | 925 | 8 | 0 | 0 | 944 | 12 | 979 | 9 |
| 30 | 20 | 0,9 | 50 | | 70 | 120 | 170 | 177,3 | 220 | 270 | 270 | 6 | 887 | 5 | 0 | 0 | 898 | 7 | 984 | 9 |
| 31 | 20 | 0,99 | 5 | | 25 | 220 | 260 | 254,9 | 300 | 300 | 300 | 12 | 631 | 5 | 1 | 1 | 644 | 15 | 976 | 9 |
| 32 | 20 | 0,99 | 10 | | 30 | 240 | 280 | 269,5 | 300 | 300 | 300 | 1 | 591 | 1 | 1 | 0 | 587 | 4 | 988 | 8 |
| 33 | 20 | 0,99 | 20 | | 40 | 260 | 300 | 282,5 | 300 | 300 | 300 | 1 | 499 | 1 | 0 | 0 | 494 | 5 | 989 | 6 |
| 34 | 20 | 0,99 | 30 | | 50 | 290 | 290 | 280,9 | 290 | 290 | 290 | 1 | 396 | 0 | 0 | 0 | 377 | 4 | 994 | 2 |
| 35 | 20 | 0,99 | 40 | | 180 | 300 | 300 | 290,5 | 300 | 300 | 300 | 0 | 443 | 0 | 0 | 0 | 422 | 3 | 992 | 5 |
| 36 | 20 | 0,99 | 50 | | 220 | 270 | 270 | 268,8 | 270 | 270 | 270 | 0 | 265 | 0 | 0 | 0 | 231 | 2 | 995 | 3 |
| 37 | 30 | 0,8 | 5 | | 35 | 55 | 65 | 77,0 | 85 | 150 | 300 | 77 | 854 | 67 | 0 | 0 | 998 | 78 | 855 | 67 |
| 38 | 30 | 0,8 | 10 | | 40 | 60 | 70 | 87,7 | 100 | 180 | 300 | 56 | 869 | 65 | 0 | 0 | 990 | 56 | 877 | 67 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | | 50 | 70 | 90 | 104,1 | 110 | 210 | 290 | 29 | 919 | 38 | 0 | 0 | 986 | 29 | 931 | 40 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | | 60 | 90 | 90 | 110,6 | 120 | 210 | 300 | 34 | 935 | 23 | 0 | 0 | 992 | 35 | 942 | 23 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | | 70 | 70 | 110 | 118,9 | 150 | 230 | 270 | 17 | 935 | 25 | 0 | 0 | 977 | 20 | 955 | 25 |
| 42 | 30 | 0,8 | 50 | | 80 | 80 | 130 | 127,5 | 130 | 280 | 280 | 7 | 962 | 12 | 0 | 0 | 981 | 7 | 980 | 13 |
| 43 | 30 | 0,9 | 5 | | 35 | 95 | 115 | 133,0 | 160 | 265 | 300 | 30 | 912 | 30 | 0 | 0 | 972 | 32 | 936 | 32 |
| 44 | 30 | 0,9 | 10 | | 40 | 100 | 120 | 143,8 | 170 | 300 | 300 | 26 | 907 | 19 | 0 | 0 | 952 | 27 | 953 | 20 |
| 45 | 30 | 0,9 | 20 | | 50 | 110 | 130 | 155,0 | 190 | 290 | 290 | 15 | 897 | 18 | 0 | 0 | 929 | 18 | 961 | 21 |
| 46 | 30 | 0,9 | 30 | | 60 | 120 | 150 | 166,1 | 210 | 300 | 300 | 4 | 924 | 6 | 0 | 0 | 934 | 6 | 982 | 12 |
| 47 | 30 | 0,9 | 40 | | 70 | 110 | 150 | 169,0 | 190 | 270 | 270 | 3 | 906 | 5 | 0 | 0 | 914 | 7 | 984 | 9 |
| 48 | 30 | 0,9 | 50 | | 80 | 130 | 180 | 181,2 | 230 | 280 | 280 | 1 | 901 | 5 | 0 | 0 | 905 | 5 | 986 | 9 |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | | 35 | 225 | 265 | 259,7 | 300 | 300 | 300 | 4 | 625 | 1 | 0 | 0 | 625 | 12 | 986 | 2 |
| 50 | 30 | 0,99 | 10 | | 40 | 250 | 300 | 274,7 | 300 | 300 | 300 | 1 | 545 | 1 | 0 | 0 | 537 | 2 | 996 | 2 |
| 51 | 30 | 0,99 | 20 | | 70 | 270 | 290 | 276,6 | 290 | 290 | 290 | 1 | 470 | 1 | 0 | 0 | 455 | 3 | 990 | 7 |
| 52 | 30 | 0,99 | 30 | | 210 | 270 | 300 | 287,2 | 300 | 300 | 300 | 0 | 487 | 0 | 0 | 0 | 476 | 4 | 993 | 3 |
| 53 | 30 | 0,99 | 40 | | 230 | 270 | 270 | 267,4 | 270 | 270 | 270 | 0 | 308 | 0 | 0 | 0 | 268 | 6 | 993 | 1 |
| 54 | 30 | 0,99 | 50 | | 230 | 280 | 280 | 277,5 | 280 | 280 | 280 | 0 | 312 | 0 | 0 | 0 | 274 | 2 | 994 | 4 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | | 55 | 60 | 75 | 85,4 | 95 | 160 | 300 | 39 | 909 | 48 | 0 | 0 | 996 | 39 | 913 | 48 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | | 60 | 70 | 80 | 93,6 | 103 | ### | 300 | 39 | 925 | 31 | 0 | 0 | 995 | 40 | 929 | 31 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | | 70 | 70 | 90 | 107,7 | 130 | 210 | 290 | 21 | 942 | 28 | 0 | 0 | 991 | 21 | 951 | 28 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | | 80 | 80 | 110 | 116,8 | 140 | 230 | 290 | 19 | 956 | 17 | 0 | 0 | 992 | 19 | 964 | 17 |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | | 90 | 90 | 90 | 127,9 | 130 | 250 | 290 | 10 | 954 | 13 | 0 | 0 | 977 | 11 | 974 | 15 |
| 60 | 50 | 0,8 | 50 | | 100 | 100 | 100 | 132,9 | 150 | 250 | 300 | 5 | 973 | 6 | 0 | 0 | 984 | 5 | 989 | 6 |
| 61 | 50 | 0,9 | 5 | | 55 | 95 | 115 | 133,7 | 155 | ### | 300 | 16 | 942 | 15 | 0 | 0 | 973 | 18 | 966 | 16 |
| 62 | 50 | 0,9 | 10 | | 60 | 110 | 130 | 147,4 | 170 | 300 | 300 | 11 | 916 | 15 | 0 | 0 | 942 | 14 | 971 | 15 |
| 63 | 50 | 0,9 | 20 | | 70 | 110 | 130 | 158,4 | 190 | 290 | 290 | 9 | 915 | 7 | 0 | 0 | 931 | 12 | 980 | 8 |
| 64 | 50 | 0,9 | 30 | | 80 | 110 | 140 | 167,7 | 200 | 290 | 290 | 3 | 923 | 2 | 0 | 0 | 928 | 3 | 992 | 5 |
| 65 | 50 | 0,9 | 40 | | 90 | 130 | 170 | 178,7 | 210 | 290 | 290 | 0 | 908 | 3 | 0 | 0 | 911 | 1 | 994 | 5 |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | | 100 | 150 | 150 | 184,3 | 200 | 300 | 300 | 0 | 914 | 2 | 0 | 0 | 916 | 2 | 993 | 5 |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | | 90 | 225 | 265 | 259,7 | 300 | 300 | 300 | 1 | 629 | 1 | 0 | 0 | 628 | 5 | 994 | 1 |
| 68 | 50 | 0,99 | 10 | | 60 | 250 | 290 | 272,2 | 300 | 300 | 300 | 0 | 591 | 2 | 0 | 0 | 584 | 5 | 987 | 8 |
| 69 | 50 | 0,99 | 20 | | 70 | 270 | 290 | 276,8 | 290 | 290 | 290 | 1 | 465 | 0 | 0 | 0 | 440 | 9 | 986 | 5 |
| 70 | 50 | 0,99 | 30 | | 80 | 290 | 290 | 281,1 | 290 | 290 | 290 | 1 | 422 | 0 | 0 | 0 | 402 | 2 | 992 | 6 |
| 71 | 50 | 0,99 | 40 | | 90 | 290 | 290 | 284,4 | 290 | 290 | 290 | 1 | 380 | 0 | 0 | 0 | 358 | 2 | 993 | 5 |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | | 200 | 300 | 300 | 291,9 | 300 | 300 | 300 | 0 | 446 | 0 | 0 | 0 | 428 | 1 | 997 | 2 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | | 80 | 80 | 85 | 101,1 | 110 | 175 | 300 | 20 | 952 | 23 | 0 | 0 | 995 | 20 | 957 | 23 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | | 85 | 85 | 95 | 109,9 | 115 | 205 | 295 | 29 | 952 | 11 | 0 | 0 | 992 | 29 | 958 | 13 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | | 95 | 95 | 95 | 123,7 | 135 | 235 | 295 | 4 | 965 | 9 | 0 | 0 | 978 | 6 | 983 | 11 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | | 105 | 105 | 105 | 131,3 | 135 | 225 | 285 | 12 | 966 | 8 | 0 | 0 | 986 | 12 | 980 | 8 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | | 115 | 115 | 115 | 139,8 | 155 | 235 | 275 | 6 | 963 | 4 | 0 | 0 | | | | |

8.1.2 Simulació sobre la hipòtesi nul·la cas N=100

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | Estudi mida mostra | | | | | | | Regla stop HR | | | Stop per toxicitat | | Decisió Final | | | |
|---------|--------------------|----------|-----|--|--------------------|-------|--------|-------|-----|-----|-----|---------------|-------|-----|--------------------|----------|---------------|-----|-----|-----|
| | ini,n | hr,level | b,s | | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | inf | equiv | sup | branca A | branca B | stop.rule | A>B | A=B | A<B |
| 1 | 10 | 0,8 | 5 | | 15 | 38,75 | 55 | 57,1 | 75 | 100 | 100 | 155 | 598 | 130 | 3 | 2 | 888 | 166 | 682 | 152 |
| 2 | 10 | 0,8 | 10 | | 20 | 50 | 70 | 67,5 | 90 | 100 | 100 | 100 | 641 | 103 | 2 | 1 | 846 | 119 | 764 | 117 |
| 3 | 10 | 0,8 | 20 | | 30 | 70 | 90 | 76,2 | 90 | 90 | 90 | 61 | 551 | 54 | 0 | 0 | 665 | 92 | 830 | 78 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | | 40 | 70 | 100 | 86,2 | 100 | 100 | 100 | 35 | 656 | 32 | 0 | 0 | 723 | 59 | 871 | 70 |
| 5 | 10 | 0,8 | 40 | | 50 | 90 | 90 | 86,2 | 90 | 90 | 90 | 31 | 496 | 32 | 0 | 0 | 556 | 78 | 847 | 75 |
| 6 | 10 | 0,8 | 50 | | 60 | 60 | 60 | 60,0 | 60 | 60 | 60 | 24 | 202 | 16 | 0 | 0 | 236 | 109 | 801 | 90 |
| 7 | 10 | 0,9 | 5 | | 15 | 85 | 100 | 85,8 | 100 | 100 | 100 | 61 | 352 | 72 | 2 | 3 | 488 | 97 | 787 | 116 |
| 8 | 10 | 0,9 | 10 | | 20 | 100 | 100 | 92,5 | 100 | 100 | 100 | 48 | 263 | 42 | 1 | 0 | 349 | 92 | 838 | 70 |
| 9 | 10 | 0,9 | 20 | | 30 | 90 | 90 | 87,6 | 90 | 90 | 90 | 24 | 102 | 23 | 0 | 0 | 144 | 77 | 867 | 56 |
| 10 | 10 | 0,9 | 30 | | 40 | 100 | 100 | 98,5 | 100 | 100 | 100 | 13 | 184 | 14 | 0 | 0 | 201 | 48 | 894 | 58 |
| 11 | 10 | 0,9 | 40 | | 50 | 90 | 90 | 89,6 | 90 | 90 | 90 | 5 | 77 | 7 | 0 | 0 | 84 | 62 | 877 | 61 |
| 12 | 10 | 0,9 | 50 | | 60 | 60 | 60 | 60,0 | 60 | 60 | 60 | 7 | 0 | 8 | 0 | 0 | 15 | 92 | 820 | 88 |
| 13 | 10 | 0,99 | 5 | | 15 | 100 | 100 | 98,8 | 100 | 100 | 100 | 7 | 0 | 4 | 3 | 3 | 17 | 54 | 896 | 50 |
| 14 | 10 | 0,99 | 10 | | 20 | 100 | 100 | 99,0 | 100 | 100 | 100 | 8 | 0 | 4 | 1 | 1 | 14 | 79 | 864 | 57 |
| 15 | 10 | 0,99 | 20 | | 30 | 90 | 90 | 89,9 | 90 | 90 | 90 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 72 | 870 | 58 |
| 16 | 10 | 0,99 | 30 | | 40 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 53 | 886 | 61 |
| 17 | 10 | 0,99 | 40 | | 50 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 69 | 875 | 56 |
| 18 | 10 | 0,99 | 50 | | 60 | 60 | 60 | 60,0 | 60 | 60 | 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 93 | 796 | 111 |
| 19 | 20 | 0,8 | 5 | | 25 | 50 | 60 | 63,9 | 80 | 100 | 100 | 94 | 659 | 117 | 0 | 0 | 868 | 110 | 759 | 131 |
| 20 | 20 | 0,8 | 10 | | 30 | 60 | 70 | 71,3 | 90 | 100 | 100 | 84 | 652 | 84 | 0 | 0 | 820 | 101 | 794 | 105 |
| 21 | 20 | 0,8 | 20 | | 40 | 60 | 80 | 80,6 | 100 | 100 | 100 | 43 | 663 | 48 | 0 | 0 | 753 | 71 | 855 | 74 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | | 50 | 80 | 80 | 77,2 | 80 | 80 | 80 | 36 | 440 | 28 | 0 | 0 | 502 | 96 | 830 | 74 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | | 60 | 100 | 100 | 91,3 | 100 | 100 | 100 | 26 | 604 | 15 | 0 | 0 | 643 | 59 | 896 | 45 |
| 24 | 20 | 0,8 | 50 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 8 | 340 | 17 | 0 | 0 | 361 | 82 | 830 | 88 |
| 25 | 20 | 0,9 | 5 | | 25 | 90 | 100 | 89,4 | 100 | 100 | 100 | 52 | 346 | 54 | 1 | 0 | 449 | 94 | 818 | 88 |
| 26 | 20 | 0,9 | 10 | | 30 | 100 | 100 | 95,1 | 100 | 100 | 100 | 30 | 252 | 32 | 0 | 0 | 309 | 81 | 852 | 67 |
| 27 | 20 | 0,9 | 20 | | 40 | 100 | 100 | 98,2 | 100 | 100 | 100 | 16 | 178 | 15 | 0 | 0 | 206 | 53 | 891 | 56 |
| 28 | 20 | 0,9 | 30 | | 50 | 80 | 80 | 79,6 | 80 | 80 | 80 | 9 | 11 | 7 | 0 | 1 | 26 | 75 | 862 | 63 |
| 29 | 20 | 0,9 | 40 | | 60 | 100 | 100 | 99,3 | 100 | 100 | 100 | 12 | 154 | 7 | 0 | 0 | 167 | 63 | 882 | 55 |
| 30 | 20 | 0,9 | 50 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 2 | 0 | 8 | 0 | 0 | 10 | 75 | 839 | 86 |
| 31 | 20 | 0,99 | 5 | | 25 | 100 | 100 | 99,2 | 100 | 100 | 100 | 4 | 0 | 7 | 0 | 1 | 12 | 69 | 871 | 60 |
| 32 | 20 | 0,99 | 10 | | 30 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 52 | 892 | 56 |
| 33 | 20 | 0,99 | 20 | | 40 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 49 | 891 | 60 |
| 34 | 20 | 0,99 | 30 | | 50 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 79 | 851 | 70 |
| 35 | 20 | 0,99 | 40 | | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 52 | 895 | 53 |
| 36 | 20 | 0,99 | 50 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 82 | 822 | 96 |
| 37 | 30 | 0,8 | 5 | | 35 | 55 | 65 | 69,5 | 85 | 100 | 100 | 76 | 682 | 76 | 0 | 0 | 834 | 101 | 800 | 99 |
| 38 | 30 | 0,8 | 10 | | 40 | 60 | 70 | 76,0 | 100 | 100 | 100 | 50 | 687 | 53 | 1 | 0 | 790 | 71 | 854 | 75 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | | 50 | 70 | 90 | 80,4 | 90 | 90 | 90 | 30 | 577 | 32 | 0 | 0 | 637 | 65 | 864 | 71 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | | 60 | 90 | 90 | 83,1 | 90 | 90 | 90 | 21 | 578 | 20 | 0 | 0 | 618 | 60 | 878 | 62 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 14 | 324 | 12 | 0 | 0 | 347 | 83 | 839 | 78 |
| 42 | 30 | 0,8 | 50 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 14 | 452 | 10 | 0 | 0 | 473 | 67 | 873 | 60 |
| 43 | 30 | 0,9 | 5 | | 35 | 95 | 100 | 93,9 | 100 | 100 | 100 | 33 | 337 | 23 | 1 | 0 | 391 | 66 | 864 | 70 |
| 44 | 30 | 0,9 | 10 | | 40 | 100 | 100 | 97,4 | 100 | 100 | 100 | 20 | 246 | 9 | 0 | 0 | 269 | 74 | 875 | 51 |
| 45 | 30 | 0,9 | 20 | | 50 | 90 | 90 | 89,2 | 90 | 90 | 90 | 8 | 70 | 15 | 0 | 0 | 89 | 57 | 871 | 72 |
| 46 | 30 | 0,9 | 30 | | 60 | 90 | 90 | 89,7 | 90 | 90 | 90 | 6 | 57 | 8 | 0 | 0 | 68 | 53 | 880 | 67 |
| 47 | 30 | 0,9 | 40 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 3 | 0 | 4 | 0 | 0 | 7 | 79 | 853 | 68 |
| 48 | 30 | 0,9 | 50 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 7 | 11 | 4 | 0 | 0 | 21 | 64 | 880 | 56 |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | | 35 | 100 | 100 | 99,8 | 100 | 100 | 100 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 47 | 902 | 51 |
| 50 | 30 | 0,99 | 10 | | 40 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 50 | 899 | 51 |

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | Estudi mida mostra | | | | | | | Regla stop HR | | | Stop per toxicitat | | Decisió Final | | | | |
|---------|--------------------|----------|-----|--|--------------------|-----|--------|-------|-----|-----|-----|---------------|-------|------|--------------------|----------|---------------|-----|-----|------|--|
| | ini,n | hr,level | b,s | | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | inf | equiv | sup | branca A | branca B | stop.rule | A>B | A=B | A<B | |
| 51 | 30 | 0,99 | 20 | | 90 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 58 | 870 | 72 | |
| 52 | 30 | 0,99 | 30 | | 60 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 61 | 887 | 52 | |
| 53 | 30 | 0,99 | 40 | | 70 | 70 | 70 | 70,0 | 70 | 70 | 70 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 77 | 843 | 80 | |
| 54 | 30 | 0,99 | 50 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 58 | 869 | 73 | |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | | 55 | 60 | 70 | 75,2 | 95 | 100 | 100 | 41 | 724 | 45 | 0 | 0 | 810 | 70 | 866 | 64 | |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | | 60 | 70 | 80 | 81,2 | 100 | 100 | 100 | 22 | 701 | 19 | 0 | 0 | 742 | 56 | 901 | 43 | |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | | 70 | 70 | 90 | 83,0 | 90 | 90 | 90 | 24 | 563 | 16 | 0 | 0 | 600 | 55 | 894 | 51 | |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 8 | 449 | 10 | 0 | 0 | 464 | 73 | 857 | 70 | |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | | 90 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 6 | 549 | 5 | 0 | 0 | 557 | 50 | 902 | 48 | |
| 60 | 50 | 0,8 | 50 | | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 9 | 596 | 10 | 0 | 0 | 613 | 52 | 899 | 49 | |
| 61 | 50 | 0,9 | 5 | | 55 | 100 | 100 | 96,8 | 100 | 100 | 100 | 16 | 285 | 14 | 0 | 0 | 314 | 57 | 876 | 67 | |
| 62 | 50 | 0,9 | 10 | | 60 | 100 | 100 | 98,5 | 100 | 100 | 100 | 8 | 202 | 12 | 0 | 0 | 212 | 54 | 885 | 61 | |
| 63 | 50 | 0,9 | 20 | | 70 | 90 | 90 | 89,9 | 90 | 90 | 90 | 2 | 58 | 3 | 0 | 0 | 59 | 64 | 892 | 44 | |
| 64 | 50 | 0,9 | 30 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 6 | 7 | 4 | 0 | 0 | 15 | 71 | 867 | 62 | |
| 65 | 50 | 0,9 | 40 | | 90 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 4 | 51 | 4 | 0 | 0 | 58 | 53 | 893 | 54 | |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 2 | 152 | 0 | 0 | 0 | 148 | 50 | 902 | 48 | |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | | 55 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 54 | 904 | 42 | |
| 68 | 50 | 0,99 | 10 | | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 67 | 882 | 51 | |
| 69 | 50 | 0,99 | 20 | | 70 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 93 | 843 | 64 | |
| 70 | 50 | 0,99 | 30 | | 80 | 80 | 80 | 80,0 | 80 | 80 | 80 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 71 | 861 | 68 | |
| 71 | 50 | 0,99 | 40 | | 90 | 90 | 90 | 90,0 | 90 | 90 | 90 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 67 | 871 | 62 | |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | | 100 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54 | 917 | 29 | |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | | 80 | 80 | 85 | 88,5 | 100 | 100 | 100 | 15 | 688 | 13 | 0 | 0 | 716 | 55 | 893 | 52 | |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | | 85 | 85 | 95 | 90,1 | 95 | 95 | 95 | 13 | 594 | 13 | 0 | 0 | 618 | 57 | 893 | 50 | |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | | 95 | 95 | 95 | 95,0 | 95 | 95 | 95 | 3 | 572 | 9 | 0 | 0 | 581 | 56 | 887 | 57 | |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | | 75 | 75 | 75 | 75,0 | 75 | 75 | 75 | 0 | 0 | 1000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1000 | |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | | 75 | 75 | 75 | 75,0 | 75 | 75 | 75 | 0 | 0 | 1000 | 0 | | | | | | |

8.1.3 Simulació de la potència per al cas N=300

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | | Variable d'escenari | | | | | Estudi mida mostra | | | | | | Regles stop hr | | | Stop per toxicitat | | Decisio final | | | | |
|---------|--------------------|----------|-----|---------|-----------|---------------------|-------------|--------------|--------------|------|--------------------|------|----------|--------|------|-------|----------------|-------|-------|--------------------|----------|---------------|-----------|-------|------|-----|
| | ini.n | hr.level | b.s | maxsize | bin.level | sim,theta,1 | sim,theta,2 | sim,lambda,1 | sim,lambda,2 | hr | n,min | n,Q1 | n,median | n,mean | n,Q3 | n,q95 | n,max | inf | equiv | sup | branca A | branca B | stop,rule | B>A | A=B | A>B |
| 1 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 40 | 70 | 100 | 107 | 130 | 220 | 280 | 468 | 8956 | 393 | 0 | 0 | 9816 | 476 | 9115 | 409 |
| 2 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 40 | 70 | 100 | 122 | 160 | 280 | 280 | 1639 | 7405 | 121 | 0 | 0 | 9163 | 1877 | 8002 | 121 |
| 3 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 40 | 70 | 100 | 135 | 220 | 280 | 280 | 3997 | 4240 | 33 | 1 | 0 | 8265 | 4823 | 5144 | 33 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 40 | 40 | 100 | 127 | 190 | 280 | 280 | 6527 | 1937 | 13 | 0 | 0 | 8475 | 7452 | 2535 | 13 |
| 5 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 40 | 40 | 70 | 105 | 130 | 280 | 280 | 8399 | 827 | 4 | 0 | 0 | 9228 | 8962 | 1034 | 4 |
| 6 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 40 | 40 | 40 | 58 | 70 | 130 | 280 | 9964 | 25 | 1 | 0 | 0 | 9990 | 9973 | 26 | 1 |
| 7 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 40 | 40 | 40 | 47 | 40 | 70 | 220 | 9997 | 3 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9997 | 3 | 0 |
| 8 | 10 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 40 | 40 | 40 | 44 | 40 | 70 | 160 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 9 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 50 | 80 | 80 | 110 | 140 | 230 | 290 | 319 | 9260 | 290 | 0 | 0 | 9868 | 326 | 9379 | 295 |
| 10 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 50 | 80 | 110 | 130 | 170 | 290 | 290 | 1439 | 7618 | 71 | 0 | 0 | 9126 | 1707 | 8222 | 71 |
| 11 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 50 | 80 | 110 | 146 | 230 | 290 | 290 | 3818 | 4367 | 15 | 0 | 0 | 8198 | 4642 | 5343 | 15 |
| 12 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 50 | 50 | 110 | 133 | 200 | 290 | 290 | 6588 | 1945 | 2 | 0 | 0 | 8533 | 7487 | 2511 | 2 |
| 13 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 50 | 50 | 80 | 111 | 140 | 290 | 290 | 8539 | 755 | 1 | 0 | 0 | 9294 | 9058 | 941 | 1 |
| 14 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 50 | 50 | 50 | 65 | 80 | 140 | 290 | 9963 | 27 | 0 | 0 | 0 | 9990 | 9971 | 29 | 0 |
| 15 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 50 | 50 | 50 | 55 | 50 | 80 | 230 | 9999 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9999 | 1 | 0 |
| 16 | 20 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 50 | 50 | 50 | 52 | 50 | 80 | 200 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 17 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 50 | 80 | 80 | 111 | 140 | 230 | 290 | 348 | 9219 | 290 | 0 | 0 | 9856 | 363 | 9337 | 300 |
| 18 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 50 | 80 | 110 | 129 | 170 | 290 | 290 | 1514 | 7547 | 64 | 0 | 0 | 9124 | 1735 | 8201 | 64 |
| 19 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 50 | 80 | 110 | 145 | 230 | 290 | 290 | 3760 | 4469 | 14 | 0 | 0 | 8242 | 4606 | 5380 | 14 |
| 20 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 50 | 50 | 110 | 134 | 200 | 290 | 290 | 6541 | 1990 | 9 | 0 | 1 | 8539 | 7456 | 2535 | 9 |
| 21 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 50 | 50 | 80 | 111 | 140 | 290 | 290 | 8496 | 788 | 3 | 0 | 0 | 9286 | 9032 | 965 | 3 |
| 22 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 50 | 50 | 50 | 65 | 80 | 140 | 290 | 9967 | 27 | 1 | 0 | 1 | 9994 | 9972 | 27 | 1 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 50 | 50 | 50 | 55 | 50 | 80 | 200 | 9998 | 2 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9998 | 2 | 0 |
| 24 | 20 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 50 | 50 | 50 | 52 | 50 | 80 | 200 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 25 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 90 | 90 | 112 | 120 | 240 | 300 | 261 | 9349 | 250 | 0 | 0 | 9860 | 276 | 9464 | 260 |
| 26 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 90 | 90 | 134 | 180 | 300 | 300 | 1349 | 7736 | 48 | 0 | 0 | 9132 | 1595 | 8357 | 48 |
| 27 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 90 | 120 | 151 | 240 | 300 | 300 | 3735 | 4464 | 10 | 0 | 0 | 8205 | 4589 | 5401 | 10 |
| 28 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 60 | 90 | 143 | 210 | 300 | 300 | 6594 | 1908 | 5 | 0 | 0 | 8505 | 7544 | 2451 | 5 |
| 29 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 90 | 119 | 150 | 300 | 300 | 8549 | 762 | 1 | 0 | 0 | 9310 | 9034 | 965 | 1 |
| 30 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 72 | 60 | 120 | 300 | 9976 | 23 | 0 | 0 | 0 | 9999 | 9977 | 23 | 0 |
| 31 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 63 | 60 | 90 | 210 | 9999 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9999 | 1 | 0 |
| 32 | 30 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 61 | 60 | 60 | 180 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 33 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 90 | 90 | 112 | 120 | 240 | 300 | 242 | 9396 | 236 | 0 | 0 | 9874 | 249 | 9501 | 236 |
| 34 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 90 | 90 | 134 | 150 | 300 | 300 | 1355 | 7745 | 29 | 0 | 0 | 9125 | 1624 | 8347 | 29 |
| 35 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 90 | 120 | 150 | 240 | 300 | 300 | 3678 | 4556 | 9 | 0 | 0 | 8239 | 4504 | 5487 | 9 |
| 36 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 60 | 90 | 141 | 210 | 300 | 300 | 6569 | 1936 | 3 | 0 | 0 | 8504 | 7531 | 2466 | 3 |
| 37 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 90 | 119 | 150 | 300 | 300 | 8533 | 773 | 1 | 0 | 0 | 9306 | 9025 | 974 | 1 |
| 38 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 72 | 60 | 120 | 300 | 9971 | 24 | 0 | 0 | 0 | 9995 | 9976 | 24 | 0 |
| 39 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 64 | 60 | 90 | 210 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 61 | 60 | 60 | 180 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 90 | 90 | 111 | 120 | 210 | 300 | 276 | 9396 | 217 | 0 | 0 | 9888 | 284 | 9495 | 221 |
| 42 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 90 | 90 | 133 | 150 | 300 | 300 | 1290 | 7838 | 39 | 0 | 0 | 9164 | 1522 | 8438 | 40 |
| 43 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 90 | 120 | 153 | 240 | 300 | 300 | 3675 | 4462 | 2 | 0 | 0 | 8137 | 4521 | 5477 | 2 |
| 44 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 60 | 90 | 143 | 210 | 300 | 300 | 6508 | 1990 | 0 | 0 | 0 | 8493 | 7455 | 2545 | 0 |
| 45 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 90 | 117 | 150 | 300 | 300 | 8547 | 799 | 3 | 0 | 0 | 9345 | 9032 | 965 | 3 |
| 46 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 72 | 60 | 120 | 300 | 9980 | 14 | 0 | 0 | 0 | 9994 | 9985 | 15 | 0 |
| 47 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 63 | 60 | 90 | 300 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 48 | 30 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 61 | 60 | 60 | 180 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 10000 | 0 | 0 |
| 49 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 80 | 80 | 110 | 116 | 140 | 230 | 290 | 148 | 9531 | 156 | 0 | 0 | 9835 | 166 | 9669 | 165 |
| 50 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 80 | 80 | 110 | 140 | 170 | 290 | 290 | 1050 | 7959 | 19 | 0 | 0 | 9028 | 1316 | 8665 | 19 |
| 51 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 80 | 80 | 110 | 162 | 260 | 290 | 290 | 3438 | 4462 | 1 | 0 | 0 | 7891 | 4469 | 5530 | 1 |
| 52 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 80 | 80 | 110 | 152 | 230 | 290 | 290 | 6293 | 2000 | 0 | 0 | 0 | 8289 | 7336 | 2664 | 0 |
| 53 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 80 | 80 | 80 | 129 | 170 | 290 | 290 | 8468 | 787 | 0 | 0 | 0 | 9254 | 9028 | 972 | 0 |
| 54 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 80 | 80 | 80 | 88 | 80 | 140 | 290 | 9970 | 28 | 0 | 0 | 0 | 9998 | 9972 | 28 | 0 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 80 | 80 | 80 | 82 | 80 | 80 | 290 | 9998 | 2 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9998 | 2 | 0 |
| 56 | 50 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 170 | 9999 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10000 | 9999 | 1 | 0 |
| 57 | 50 | 0,8</ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | | Variable d'escenari | | | | | Estudi mida mostra | | | | | | Regles stop hr | | | Stop per t | |
|---------|--------------------|----------|-----|---------|-----------|---------------------|-------------|--------------|--------------|------|--------------------|------|----------|--------|------|-------|----------------|-------|-------|------------|----------|
| | ini.n | hr.level | b.s | maxsize | bin.level | sim,theta,1 | sim,theta,2 | sim,lambda,1 | sim,lambda,2 | hr | n,min | n,Q1 | n,median | n,mean | n,Q3 | n,q95 | n,max | inf | equiv | sup | branca A |
| 61 | 50 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 80 | 80 | 80 | 130 | 170 | 290 | 290 | 8423 | 802 | 1 | 0 |
| 62 | 50 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 80 | 80 | 80 | 88 | 80 | 140 | 290 | 9970 | 22 | 0 | 0 |
| 63 | 50 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 80 | 80 | 80 | 81 | 80 | 80 | 230 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 64 | 50 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 200 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 65 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 80 | 80 | 110 | 117 | 140 | 230 | 290 | 143 | 9557 | 140 | 0 |
| 66 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 80 | 80 | 110 | 140 | 170 | 290 | 290 | 1059 | 7887 | 11 | 0 |
| 67 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 80 | 80 | 110 | 161 | 260 | 290 | 290 | 3441 | 4473 | 3 | 0 |
| 68 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 80 | 80 | 110 | 152 | 230 | 290 | 290 | 6308 | 2011 | 0 | 0 |
| 69 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 80 | 80 | 80 | 132 | 170 | 290 | 290 | 8382 | 803 | 0 | 0 |
| 70 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 80 | 80 | 80 | 88 | 80 | 140 | 290 | 9967 | 28 | 0 | 0 |
| 71 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 80 | 80 | 80 | 82 | 80 | 80 | 290 | 9998 | 1 | 0 | 0 |
| 72 | 50 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 170 | 9999 | 1 | 0 | 0 |
| 73 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 80 | 80 | 110 | 117 | 140 | 230 | 290 | 154 | 9555 | 120 | 0 |
| 74 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 80 | 80 | 110 | 140 | 170 | 290 | 290 | 1090 | 7929 | 19 | 0 |
| 75 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 80 | 80 | 110 | 161 | 260 | 290 | 290 | 3477 | 4460 | 2 | 0 |
| 76 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 80 | 80 | 110 | 150 | 230 | 290 | 290 | 6441 | 1958 | 0 | 0 |
| 77 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 80 | 80 | 80 | 130 | 170 | 290 | 290 | 8391 | 821 | 0 | 0 |
| 78 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 80 | 80 | 80 | 88 | 80 | 140 | 290 | 9967 | 22 | 0 | 0 |
| 79 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 80 | 80 | 80 | 82 | 80 | 80 | 260 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 80 | 50 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 170 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 81 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 105 | 105 | 105 | 132 | 135 | 255 | 285 | 97 | 9614 | 81 | 0 |
| 82 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 105 | 105 | 135 | 156 | 195 | 285 | 285 | 953 | 7845 | 5 | 0 |
| 83 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 105 | 105 | 135 | 177 | 285 | 285 | 285 | 3213 | 4398 | 0 | 0 |
| 84 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 105 | 105 | 135 | 171 | 255 | 285 | 285 | 6203 | 1763 | 0 | 0 |
| 85 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 105 | 105 | 105 | 149 | 165 | 285 | 285 | 8369 | 655 | 0 | 0 |
| 86 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 | 135 | 285 | 9974 | 10 | 0 | 0 |
| 87 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 105 | 105 | 105 | 106 | 105 | 105 | 225 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 88 | 75 | 0,8 | 5 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 165 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 89 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 105 | 105 | 105 | 132 | 135 | 226,5 | 285 | 87 | 9634 | 82 | 0 |
| 90 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 105 | 105 | 135 | 156 | 195 | 285 | 285 | 884 | 7893 | 7 | 0 |
| 91 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 105 | 105 | 135 | 180 | 285 | 285 | 285 | 3110 | 4351 | 1 | 0 |
| 92 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 105 | 105 | 135 | 170 | 255 | 285 | 285 | 6270 | 1752 | 0 | 0 |
| 93 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 105 | 105 | 105 | 150 | 165 | 285 | 285 | 8324 | 683 | 0 | 0 |
| 94 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 | 135 | 285 | 9970 | 16 | 0 | 0 |
| 95 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 105 | 105 | 105 | 106 | 105 | 105 | 285 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 96 | 75 | 0,8 | 10 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 225 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 97 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 105 | 105 | 105 | 132 | 135 | 255 | 285 | 105 | 9633 | 73 | 0 |
| 98 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 105 | 105 | 135 | 156 | 195 | 285 | 285 | 841 | 7919 | 6 | 0 |
| 99 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 105 | 105 | 135 | 179 | 285 | 285 | 285 | 3110 | 4404 | 1 | 0 |
| 100 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 105 | 105 | 135 | 170 | 255 | 285 | 285 | 6256 | 1809 | 0 | 0 |
| 101 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 105 | 105 | 105 | 150 | 195 | 285 | 285 | 8334 | 661 | 0 | 0 |
| 102 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 | 135 | 285 | 9981 | 12 | 0 | 0 |
| 103 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 105 | 105 | 105 | 106 | 105 | 105 | 285 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 104 | 75 | 0,8 | 20 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 195 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 105 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 105 | 105 | 105 | 132 | 135 | 225 | 285 | 64 | 9650 | 81 | 0 |
| 106 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 105 | 105 | 135 | 156 | 195 | 285 | 285 | 898 | 7887 | 7 | 0 |
| 107 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 105 | 105 | 135 | 178 | 285 | 285 | 285 | 3204 | 4371 | 0 | 0 |
| 108 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 105 | 105 | 135 | 171 | 255 | 285 | 285 | 6201 | 1771 | 0 | 0 |
| 109 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 105 | 105 | 105 | 149 | 165 | 285 | 285 | 8369 | 657 | 0 | 0 |
| 110 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 | 135 | 285 | 9976 | 16 | 0 | 0 |
| 111 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 105 | 105 | 105 | 106 | 105 | 105 | 285 | 9999 | 0 | 0 | 0 |
| 112 | 75 | 0,8 | 30 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 195 | 10000 | 0 | 0 | 0 |
| 113 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 105 | 105 | 105 | 132 | 135 | 255 | 285 | 84 | 9646 | 67 | 0 |
| 114 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 105 | 105 | 135 | 159 | 195 | 285 | 285 | 873 | 7830 | 4 | 0 |
| 115 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 105 | 105 | 135 | 178 | 285 | 285 | 285 | 3179 | 4379 | 0 | 0 |
| 116 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 105 | 105 | 135 | 170 | 255 | 285 | 285 | 6214 | 1829 | 0 | 0 |
| 117 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 105 | 105 | 105 | 149 | 165 | 285 | 285 | 8402 | 635 | 0 | 0 |
| 118 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 105 | 105 | 105 | 110 | 105 | 135 | 285 | 9968 | 16 | 0 | 0 |
| 119 | 75 | 0,8 | 40 | 300 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 105 | 105 | 105 | 106 | 105 | 105 | 195 | 10000 | 0 | 0 | 0 |

- Potencia:

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-----|------|------|------|------|------|-------|-------|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 0,9 | 476 | 1877 | 4823 | 7452 | 8962 | 9973 | 9997 | 10000 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 0,9 | 326 | 1707 | 4642 | 7487 | 9058 | 9971 | 9999 | 10000 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 0,9 | 363 | 1735 | 4606 | 7456 | 9032 | 9972 | 9998 | 10000 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 0,9 | 276 | 1595 | 4589 | 7544 | 9034 | 9977 | 9999 | 10000 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 0,9 | 249 | 1624 | 4504 | 7531 | 9025 | 9976 | 10000 | 10000 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 0,9 | 284 | 1522 | 4521 | 7455 | 9032 | 9985 | 10000 | 10000 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 0,9 | 166 | 1316 | 4469 | 7336 | 9028 | 9972 | 9998 | 9999 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 172 | 1350 | 4415 | 7324 | 8989 | 9978 | 10000 | 10000 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 0,9 | 156 | 1342 | 4368 | 7374 | 8986 | 9972 | 9999 | 9999 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 0,9 | 166 | 1351 | 4494 | 7426 | 8963 | 9978 | 10000 | 10000 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 0,9 | 108 | 1300 | 4371 | 7470 | 9071 | 9988 | 10000 | 10000 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 0,9 | 99 | 1224 | 4364 | 7488 | 9060 | 9982 | 10000 | 10000 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 0,9 | 121 | 1219 | 4350 | 7471 | 9047 | 9988 | 10000 | 10000 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 0,9 | 77 | 1268 | 4344 | 7457 | 9078 | 9984 | 10000 | 10000 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 0,9 | 95 | 1278 | 4345 | 7456 | 9129 | 9984 | 10000 | 10000 |

Veiem que les diferències en potència són petites. Amb un HRR=1.75, la capacitat de tots els tests de prendre una decisió de que guanyi B són aproximadament 73-74%. Podríem dir que tots són bons candidats.

- Mida de mostra: Mínim.

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 0,9 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 0,9 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 0,9 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 0,9 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 0,9 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 0,9 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 0,9 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 0,9 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 0,9 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 0,9 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 0,9 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 |

El disseny nº 4 és el que decideix amb un mínim més petit. Curiosament el HRR no afecta a aquesta mesura ja que es manté constant per a tots els dissenys.

- Mida de mostra: Mediana.

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 40 | 40 | 40 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 0,9 | 80 | 110 | 110 | 110 | 80 | 50 | 50 | 50 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 0,9 | 80 | 110 | 110 | 110 | 80 | 50 | 50 | 50 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 0,9 | 90 | 90 | 120 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 0,9 | 90 | 90 | 120 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 0,9 | 90 | 90 | 120 | 90 | 90 | 60 | 60 | 60 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 0,9 | 110 | 110 | 110 | 110 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 110 | 110 | 110 | 110 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 0,9 | 110 | 110 | 110 | 110 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 0,9 | 110 | 110 | 110 | 110 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 0,9 | 105 | 135 | 135 | 135 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 0,9 | 105 | 135 | 135 | 135 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 0,9 | 105 | 135 | 135 | 135 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 0,9 | 105 | 135 | 135 | 135 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 0,9 | 105 | 135 | 135 | 135 | 105 | 105 | 105 | 105 |

En funció de l'HRR els dissenys amb mediana més petita varia, tot i que el disseny 4 és el que potser té millor comportament en HRRs alts. La mediana té un comportament variable segons HRR. En HRR=1 és petit, després creix fins arribar a HRR=1.5 i a partir d'aquest valor la mediana disminueix en tots els dissenys conforme augmenta HRR..

- Mida de mostra: Mitjana.

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 0,9 | 107 | 122 | 135 | 127 | 105 | 58 | 47 | 44 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 0,9 | 110 | 130 | 146 | 133 | 111 | 65 | 55 | 52 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 0,9 | 111 | 129 | 145 | 134 | 111 | 65 | 55 | 52 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 0,9 | 112 | 134 | 151 | 143 | 119 | 72 | 63 | 61 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 0,9 | 112 | 134 | 150 | 141 | 119 | 72 | 64 | 61 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 0,9 | 111 | 133 | 153 | 143 | 117 | 72 | 63 | 61 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 0,9 | 116 | 140 | 162 | 152 | 129 | 88 | 82 | 80 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 117 | 141 | 160 | 151 | 130 | 88 | 81 | 80 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 0,9 | 117 | 140 | 161 | 152 | 132 | 88 | 82 | 80 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 0,9 | 117 | 140 | 161 | 150 | 130 | 88 | 82 | 80 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 0,9 | 132 | 156 | 177 | 171 | 149 | 110 | 106 | 105 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 0,9 | 132 | 156 | 180 | 170 | 150 | 110 | 106 | 105 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 0,9 | 132 | 156 | 179 | 170 | 150 | 110 | 106 | 105 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 0,9 | 132 | 156 | 178 | 171 | 149 | 110 | 106 | 105 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 0,9 | 132 | 159 | 178 | 170 | 149 | 110 | 106 | 105 |

Veient la taula podem observar que el disseny 4 proporciona les mitjanes més petites per a totes les situacions.

La mitjana té un comportament similar a la mediana, ja que els valors més grans s'observen al HRR=1.5, que és on el test necessita més mida de mostra per trobar diferències.

- Mida de mostra: q95.

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-------|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | 10 | 0,8 | 30 | 0,9 | 220 | 280 | 280 | 280 | 280 | 130 | 70 | 70 |
| 22 | 20 | 0,8 | 30 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 23 | 20 | 0,8 | 40 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 39 | 30 | 0,8 | 20 | 0,9 | 240 | 300 | 300 | 300 | 300 | 120 | 90 | 60 |
| 40 | 30 | 0,8 | 30 | 0,9 | 240 | 300 | 300 | 300 | 300 | 120 | 90 | 60 |
| 41 | 30 | 0,8 | 40 | 0,9 | 210 | 300 | 300 | 300 | 300 | 120 | 90 | 60 |
| 55 | 50 | 0,8 | 5 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 57 | 50 | 0,8 | 20 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 58 | 50 | 0,8 | 30 | 0,9 | 230 | 290 | 290 | 290 | 290 | 140 | 80 | 80 |
| 73 | 75 | 0,8 | 5 | 0,9 | 255 | 285 | 285 | 285 | 285 | 135 | 105 | 105 |
| 74 | 75 | 0,8 | 10 | 0,9 | 226,5 | 285 | 285 | 285 | 285 | 135 | 105 | 105 |
| 75 | 75 | 0,8 | 20 | 0,9 | 255 | 285 | 285 | 285 | 285 | 135 | 105 | 105 |
| 76 | 75 | 0,8 | 30 | 0,9 | 225 | 285 | 285 | 285 | 285 | 135 | 105 | 105 |
| 77 | 75 | 0,8 | 40 | 0,9 | 255 | 285 | 285 | 285 | 285 | 135 | 105 | 105 |

Veiem que el disseny 4 és el millor excepte en HRR=1. En aquest cas el comportament de q95 és semblant al de la mitjana i mediana.

A la vista dels gràfics i de les taules podem concloure que el millor dissenys per a N=300 és el nº 73. **ini.n=75, hr.level=0.8, bin.level=0.9 i batch size de 5.**

8.1.4 Simulació de la potència per al cas N=100

| Disseny | Paràmetres disseny | | | | | Variable d'escenari | | | | Estudi mida mostra (n) | | | | | | Regles stop hr | | | Stop toxicitat | | Decisio final | | | | | |
|---------|--------------------|----------|-----|---------|-----------|---------------------|--------|--------|--------|------------------------|-----|-----|--------|-------|-----|----------------|-----|------|----------------|-----|---------------|---|-----------|------|------|-----|
| | ini,n | hr,level | b,s | maxsize | bin,level | Sim 01 | Sim 02 | Sim λ1 | Sim λ2 | hr | min | Q1 | median | mean | Q3 | q95 | max | inf | equiv | sup | A | B | stop,rule | B>A | A=B | A>B |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 40 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 12 | 0 | 15 | 0 | 0 | 27 | 560 | 8957 | 483 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 40 | 100 | 100 | 99,6 | 100 | 100 | 100 | 88 | 0 | 0 | 0 | 0 | 87 | 2229 | 7681 | 90 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 40 | 100 | 100 | 98,8 | 100 | 100 | 100 | 323 | 0 | 0 | 0 | 1 | 320 | 4509 | 5476 | 15 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 40 | 100 | 100 | 97,2 | 100 | 100 | 100 | 797 | 0 | 0 | 1 | 2 | 789 | 6575 | 3424 | 1 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 40 | 100 | 100 | 94,3 | 100 | 100 | 100 | 1629 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1601 | 8081 | 1919 | 0 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 40 | 60 | 100 | 79,6 | 100 | 100 | 100 | 5562 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5492 | 9834 | 166 | 0 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 40 | 40 | 60 | 67,3 | 100 | 100 | 100 | 8007 | 0 | 0 | 1 | 1 | 7954 | 9973 | 27 | 0 |
| 1 | 30 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 40 | 40 | 50 | 58,4 | 70 | 100 | 100 | 9198 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9169 | 9997 | 3 | 0 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 70 | 80 | 81,3 | 100 | 100 | 100 | 269 | 6808 | 254 | 0 | 0 | 7321 | 616 | 8832 | 552 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 70 | 80 | 83,5 | 100 | 100 | 100 | 1212 | 5336 | 56 | 0 | 0 | 6599 | 2282 | 7611 | 107 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 70 | 90 | 83,8 | 100 | 100 | 100 | 2903 | 3111 | 10 | 0 | 0 | 6014 | 4595 | 5379 | 26 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 60 | 80 | 81,4 | 100 | 100 | 100 | 4729 | 1656 | 2 | 0 | 0 | 6376 | 6632 | 3365 | 3 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 70 | 77,5 | 100 | 100 | 100 | 6351 | 788 | 0 | 0 | 0 | 7128 | 8053 | 1947 | 0 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 65,7 | 60 | 100 | 100 | 9330 | 42 | 0 | 0 | 0 | 9368 | 9816 | 184 | 0 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 61,9 | 60 | 70 | 100 | 9889 | 5 | 0 | 0 | 0 | 9893 | 9979 | 21 | 0 |
| 2 | 50 | 0,8 | 10 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 60,6 | 60 | 60 | 100 | 9978 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9978 | 9996 | 4 | 0 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 70 | 80 | 81,0 | 100 | 100 | 100 | 263 | 6954 | 275 | 0 | 0 | 7481 | 564 | 8833 | 603 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 70 | 80 | 83,2 | 100 | 100 | 100 | 1258 | 5393 | 47 | 0 | 0 | 6685 | 2278 | 7606 | 116 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 70 | 90 | 83,8 | 100 | 100 | 100 | 2879 | 3102 | 9 | 0 | 0 | 5985 | 4619 | 5364 | 17 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 60 | 80 | 81,4 | 100 | 100 | 100 | 4695 | 1613 | 3 | 0 | 0 | 6303 | 6656 | 3337 | 7 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 70 | 77,3 | 100 | 100 | 100 | 6413 | 769 | 0 | 0 | 0 | 7176 | 8119 | 1881 | 0 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 65,6 | 60 | 100 | 100 | 9334 | 40 | 0 | 0 | 0 | 9373 | 9846 | 154 | 0 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 61,8 | 60 | 70 | 100 | 9883 | 6 | 0 | 0 | 0 | 9889 | 9980 | 20 | 0 |
| 3 | 50 | 0,8 | 40 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 60,7 | 60 | 60 | 100 | 9974 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9974 | 9998 | 2 | 0 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 100 | 100 | 98,4 | 100 | 100 | 100 | 104 | 2261 | 94 | 0 | 0 | 2401 | 565 | 8937 | 498 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 100 | 100 | 97,9 | 100 | 100 | 100 | 573 | 1190 | 13 | 0 | 0 | 1728 | 2222 | 7678 | 100 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 100 | 100 | 95,0 | 100 | 100 | 100 | 1628 | 428 | 3 | 0 | 0 | 2035 | 4581 | 5402 | 17 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 80 | 100 | 90,6 | 100 | 100 | 100 | 3127 | 114 | 1 | 0 | 0 | 3232 | 6684 | 3312 | 4 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 60 | 100 | 86,2 | 100 | 100 | 100 | 4567 | 33 | 0 | 0 | 0 | 4593 | 8060 | 1939 | 1 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 60 | 60 | 70,6 | 80 | 100 | 100 | 8603 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8596 | 9836 | 164 | 0 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 60 | 63,9 | 60 | 90 | 100 | 9691 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9690 | 9986 | 14 | 0 |
| 4 | 50 | 0,9 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 61,7 | 60 | 70 | 100 | 9919 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9918 | 9999 | 1 | 0 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 5 | 0 | 4 | 0 | 0 | 9 | 570 | 8898 | 532 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 51 | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 | 2236 | 7682 | 82 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 100 | 100 | 99,4 | 100 | 100 | 100 | 223 | 0 | 0 | 0 | 0 | 220 | 4542 | 5444 | 14 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 100 | 100 | 98,5 | 100 | 100 | 100 | 628 | 0 | 0 | 0 | 0 | 613 | 6558 | 3437 | 5 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 100 | 100 | 96,6 | 100 | 100 | 100 | 1351 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1324 | 8050 | 1947 | 3 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 70 | 100 | 85,5 | 100 | 100 | 100 | 5251 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5170 | 9814 | 186 | 0 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 70 | 75,7 | 100 | 100 | 100 | 7895 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7832 | 9982 | 18 | 0 |
| 5 | 50 | 0,99 | 5 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 69,6 | 80 | 100 | 100 | 9103 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9065 | 9996 | 4 | 0 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 1 | 60 | 100 | 100 | 100,0 | 100 | 100 | 100 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 5 | 525 | 8931 | 544 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 1,25 | 60 | 100 | 100 | 99,9 | 100 | 100 | 100 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 | 2201 | 7709 | 90 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 1,5 | 60 | 100 | 100 | 99,4 | 100 | 100 | 100 | 224 | 0 | 0 | 0 | 0 | 219 | 4543 | 5444 | 13 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 1,75 | 60 | 100 | 100 | 98,4 | 100 | 100 | 100 | 618 | 0 | 0 | 0 | 0 | 609 | 6574 | 3421 | 5 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,03 | 0,05 | 0,05 | 2 | 60 | 100 | 100 | 96,7 | 100 | 100 | 100 | 1389 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1365 | 7997 | 2003 | 0 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 3 | 60 | 70 | 100 | 85,6 | 100 | 100 | 100 | 5278 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5213 | 9829 | 171 | 0 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,02 | 0,05 | 0,05 | 4 | 60 | 60 | 70 | 75,7 | 100 | 100 | 100 | 7929 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7874 | 9983 | 17 | 0 |
| 6 | 50 | 0,99 | 50 | 100 | 0,9 | 0,07 | 0,01 | 0,05 | 0,05 | 5 | 60 | 60 | 60 | 69,7 | 80 | 100 | 100 | 9057 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9018 | 9997 | 3 | 0 |

A continuació introduïrem unes taules que ens ajudaran a escollir el millor disseny.

- Potència:

| Disseny | ini, n | hr, level | b, s | bin, level | HR | | | | | | | |
|---------|--------|-----------|------|------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 0,9 | 560 | 2229 | 4509 | 6575 | 8081 | 9834 | 9973 | 9997 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 616 | 2282 | 4595 | 6632 | 8053 | 9816 | 9979 | 9996 |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 0,9 | 564 | 2278 | 4619 | 6656 | 8119 | 9846 | 9980 | 9998 |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 0,9 | 565 | 2222 | 4581 | 6684 | 8060 | 9836 | 9986 | 9999 |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 0,9 | 570 | 2236 | 4542 | 6558 | 8050 | 9814 | 9982 | 9996 |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 0,9 | 525 | 2201 | 4543 | 6574 | 7997 | 9829 | 9983 | 9997 |

Com podem observar la potència és més o menys la mateixa en tots els assaigs escollits (variarien en termes de probabilitat a partir del segon o tercer decimal).

- Mínim (n)

| Disseny | ini, n | hr, level | b, s | bin, level | HR | | | | | | | |
|---------|--------|-----------|------|------------|----|------|-----|------|----|----|----|----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 0,9 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 0,9 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |

El disseny que té un mínim més petit és el nº 49, degut a que és el que comença avaluant abans (a n.ini=30).

- Mediana (n)

| Disseny | ini, n | hr, level | b, s | bin, level | HR | | | | | | | |
|---------|--------|-----------|------|------------|-----|------|-----|------|-----|-----|----|----|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 60 | 50 |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 80 | 80 | 90 | 80 | 70 | 60 | 60 | 60 |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 0,9 | 80 | 80 | 90 | 80 | 70 | 60 | 60 | 60 |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 60 | 60 | 60 |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 60 |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 60 |

Són els dissenys 56 i 59 els que tenen una mediana més petita (excepte per HRRs molt grans).

- Mitjana (n)

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 0,9 | 99,9 | 99,6 | 98,8 | 97,2 | 94,3 | 79,6 | 67,3 | 58,4 | | |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 81,3 | 83,5 | 83,8 | 81,4 | 77,5 | 65,7 | 61,9 | 60,6 | | |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 0,9 | 81,0 | 83,2 | 83,8 | 81,4 | 77,3 | 65,6 | 61,8 | 60,7 | | |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 0,9 | 98,4 | 97,9 | 95,0 | 90,6 | 86,2 | 70,6 | 63,9 | 61,7 | | |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 0,9 | 100,0 | 99,9 | 99,4 | 98,5 | 96,6 | 85,5 | 75,7 | 69,6 | | |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 0,9 | 100,0 | 99,9 | 99,4 | 98,4 | 96,7 | 85,6 | 75,7 | 69,7 | | |

En mitjana el disseny 59 és el millor, tot i que hem de pensar que els resultats s'assemblen molt al nº 56.

- Q95 (n).

| Disseny | ini,n | hr,level | b,s | bin,level | HR | | | | | | | | | |
|---------|-------|----------|-----|-----------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|--|--|
| | | | | | 1 | 1,25 | 1,5 | 1,75 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| 49 | 30 | 0,99 | 5 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |
| 56 | 50 | 0,8 | 10 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 60 | | |
| 59 | 50 | 0,8 | 40 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 70 | 60 | | |
| 66 | 50 | 0,9 | 50 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 90 | 70 | | |
| 67 | 50 | 0,99 | 5 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |
| 72 | 50 | 0,99 | 50 | 0,9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | | |

Al igual que amb la resta de dissenys els millors són el nº 56 i el nº 59. Per tant escollirem el nº 56, que ens permet avaluar cada 10 pacients a partir de 50 amb una regla de HRR=0.8.

8.2 Càlcul de la versemblança en el model d'Ahmed.

Com que tenim les distribucions de X i de T, però la versemblança vindrà expressada en termes de Y i D, haurem de calcular les probabilitats individuals en termes de Y. En primer lloc hem de calcular la aportació d'un individu a la versemblança per a després només haver de fer el producte. L'aportació individual és la següent:

$$P(Y_i, d_i) = (P(X_i = Y_i) \cdot P(Y_i \leq T_i))^{d_i} \cdot (P(T_i = Y_i) \cdot P(Y_i = T_i))^{1-d_i}$$

- Xi serà igual a Yi quan es compleix que Yi < Ti (Di=1):

$$P(D_i=1) = P(X_i \leq T_i) = \int_0^{\infty} \left(\int_{x_i}^{\infty} \frac{1}{\theta} e^{-x_i/\theta} \cdot \frac{1}{\lambda} e^{-t/\lambda} dt \right) dx = \int_0^{\infty} \frac{1}{\lambda} \cdot e^{-\frac{x_i}{\theta}} \left[-e^{-\frac{t}{\lambda}} \right]_{x_i}^{\infty} dx =$$

$$= \int_0^{\infty} \frac{1}{\theta} e^{-x/\theta} e^{-x/\lambda} \cdot dx = \frac{1}{\theta} \cdot \left(\frac{1}{\theta} + \frac{1}{\lambda} \right) \cdot \int_0^{\infty} e^{-\left(\frac{1}{\theta} + \frac{1}{\lambda}\right)x} dx = \frac{\lambda}{\theta + \lambda}$$

- En cas contrari $T_i = Y_i$.

$$P(D_i = 0) = 1 - P(D_i = 1) = \frac{\theta}{\lambda + \theta}$$

- Ara hem d'aplicar aquests resultats a l'expressió individual de la versemblança:

$$P(Y_i, d_i) = (P(X_i = Y_i) \cdot P(Y_i \leq T_i))^{d_i} \cdot (P(T_i \geq Y_i) \cdot P(Y_i = T_i))^{1-d_i}$$

$$= [f_X(y) \cdot F_T(y)]^{d_i} \cdot [f_T(y) \cdot F_X(y)]^{1-d_i} = \left[\frac{1}{\theta} e^{-\frac{y_i}{\theta}} \cdot e^{-\frac{y_i}{\lambda}} \right]^{d_i} \cdot \left[\frac{1}{\lambda} e^{-\frac{y_i}{\lambda}} \cdot e^{-\frac{y_i}{\theta}} \right]^{1-d_i} =$$

8.3 Càlcul dels paràmetres d'una distribució beta donades l'esperança i la variança.

La distribució beta és la que més es fa servir com a distribució a priori en dades dicotòmiques, ja que és conjugada amb una versemblança binomial. Quan volem incorporar informació a priori moltes vegades ens tenim clar el valor mig i la precisió de la informació a priori però l'expressió de la distribució a priori depèn d'uns paràmetres. Per tant de manera senzilla anem a calcular quins són els paràmetres de la distribució donades una esperança i una variança en concret.

Sigui $\xi \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, aleshores la funció densitat és,

$$f(\xi) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta)} \xi^{\alpha-1} (1-\xi)^{\beta-1}$$

L'esperança i variàncies són respectivament,

$$\mu = E[\xi] = \frac{a}{a+b} \quad \text{i} \quad \sigma^2 = \text{Var}[\xi] = \frac{ab}{(a+b+1) \cdot (a+b)^2}$$

Per tant podem expressar a i b en funció de l'esperança i la variança. Partint de l'esperança;

$$\mu \cdot (a+b) = a \Leftrightarrow \mu \cdot a + \mu \cdot b = a \Leftrightarrow b = \frac{a - \mu \cdot a}{\mu} = \frac{a(1-\mu)}{\mu} = a \cdot \frac{1-\mu}{\mu},$$

i tenint en compte que $(a+b) = \frac{a}{\mu}$, aleshores substituint en l'expressió de la variança,

$$\sigma^2 = \frac{a \cdot a \cdot \frac{1-\mu}{\mu}}{\left(\frac{a}{\mu} + 1\right) \cdot \left(a \cdot \frac{1-\mu}{\mu}\right)^2} = \frac{1}{\left(\frac{a}{\mu} + 1\right) \cdot \left(\frac{1-\mu}{\mu}\right)} \Leftrightarrow \sigma^2 \left(\frac{a}{\mu} + 1\right) = \frac{\mu}{1-\mu} \Leftrightarrow \frac{a}{\mu} + 1 = \frac{\mu}{\sigma^2(1-\mu)}$$

$$a = \mu \cdot \left(\frac{\mu}{\sigma^2(1-\mu)} - 1\right) = \frac{\mu}{1-\mu} \cdot \left(\frac{\mu - \sigma^2(1-\mu)}{\sigma^2}\right) .$$

I com que $b = a \cdot \frac{1-\mu}{\mu}$, aleshores $b = \frac{\mu - \sigma^2(1-\mu)}{\sigma^2}$.