Multiple Imputations

ВВЕДЕНИЕ

Проблема missing data

- В любом исследовании неизбежно часть данных, которые планировалось собрать, не будут собраны
- Пациенты выбывают из исследования, пропускают визиты, аппаратура дает сбои и проч.
- Как минимум отсутствующие данные уменьшают мощность статистических тестов (меньше пациентов)
- Как максимум могут привести к неверным выводам

Проблема missing data

- Рассмотрим исследование средства для снижения веса
- 100 участников принимают его в течение года
- На самом деле средство вообще не работает
- Но в течение года часть участников по независимым причинам худеет, а часть толстеет
- Те, кто толстеют, выбывают из исследования, но те, кто худеют, думают, что средство действует и остаются

Проблема missing data

- В конце исследования у нас есть данные только тех, кто похудел. Если судить по ним, получается, что средство отлично работает
- Но это ошибка, потому что мы не учли отсутствующие данные

Missing Mechanisms

- Missing Completely at Random (MCAR): вероятность, что у конкретного пациента будет missing значение не зависит от пациента
- Missing at Random (MAR): вероятность, что у конкретного пациента будет missing значение может зависеть от наблюдаемых факторов (treatment group, baseline characteristic)
- Missing Not at Random (MNAR): вероятность, что у конкретного пациента будет missing значение может зависеть от ненаблюдаемых факторов, например самого missing значения

Missing Mechanisms

- Пример со средством для снижения веса – MNAR
- MCAR и MAR – не очень большая проблема
- MNAR – большая проблема
- Дополнительная проблема, что невозможно отличить MAR от MNAR по имеющимся данным. Отличие как раз в тех данных, которых нет.
- Вначале мы рассмотрим ситуацию MAR. MNAR рассмотрим отдельно в конце.

Imputation Methods

- Большое разнообразие: LOCF, worst case, среднее по группе и проч.
- Multiple Imputation – надежный метод, хорошо работающий в широком спектре практических задач
- Правда, немного сложный. Но сегодня мы с ним разберемся

План семинара

1. Основы теории
2. Реализация метода MI в SAS: процедуры MI и MIANALYZE
3. MI и ADaM-датасеты
4. Проверка предположений MAR/MNAR

MULTIPLE IMPUTATIONS – ОСНОВЫ ТЕОРИИ

Идея multiple imputation

- Основная идея – давайте построим модель для предсказания отсутствующих данных
- Мы же строим статистические модели на данных, собранных в исследовании, чтобы предсказать, как лекарство подействует на других пациентов в будущем
- Так давайте построим модель на тех пациентах, у которых есть полные данные и предскажем missing результаты

Пример моделирования

- Пример: допустим мы измеряем рост пациентов, и у нескольких рост не был измерен
- Построим простую модель с одним фактором «пол» для предсказания роста

Пример моделирования

- Модель будет иметь вид:
- $$H = \begin{cases} H_m \text{ if male} \\ H_f \text{ if female} \end{cases} + \varepsilon$$
- Где H_m- средний рост мужчин (среди тех, у кого рост измерен) и H_f – средний рост женщин (среди тех, у кого рост измерен)
- Т.е. назначим (impute) всем пациентам с missing ростом средний рост пациентов такого же пола, у которых рост измерен

Проблема простого моделирования

- Хорошая идея, но вот проблема. Imputed рост будет использован затем в каком-то анализе, например ANOVA модель, в которой рост – один из факторов
- Но ведь наше предсказание роста – не точное, это оценка (estimate)
- У нее есть стандартная ошибка (standard error) и доверительный интервал
- Дальнейший анализ это не учтет!
- Поэтому дальнейший анализ недооценит SE, т. е. неопределенность в результатах анализа будет на самом деле больше, чем кажется

Решение – multiple imputation

- Предсказание модели – случайная величина
- $H = \begin{cases} H_m \text{ if male} \\ H_f \text{ if female} \end{cases} + \varepsilon$
- Во-первых, есть остаточная ошибка ε ~ N(0, s), s можно оценить
- Во-вторых H_m и H_f тоже имеют нормальное распределение, SE можно оценить

Решение – multiple imputation

- Применим генератор случайных чисел и сделаем для каждого пациента несколько предсказаний
- Проведем дальнейший анализ (ANOVA и проч.) отдельно для каждого набора предсказаний
- Усредним результаты
  - Для усреднения разработаны формулы, т. наз. Rubin rule (статистик Дональд Рубин вывел эти формулы)

Дональд Рубин

Почетный профессор Гарвардского университета, создал основы метода multiple imputation

Три шага MI

- Шаг 1 – impute несколько раз
- В SAS реализуется PROC MI
- Есть несколько методов, мы их рассмотрим
- Распадается на P-step и I-step
  - P-step (predict): построить модель
  - I-step (impute): выбрать случайные предсказания
  - В некоторых методах P-step и I-step повторяются много раз итеративно

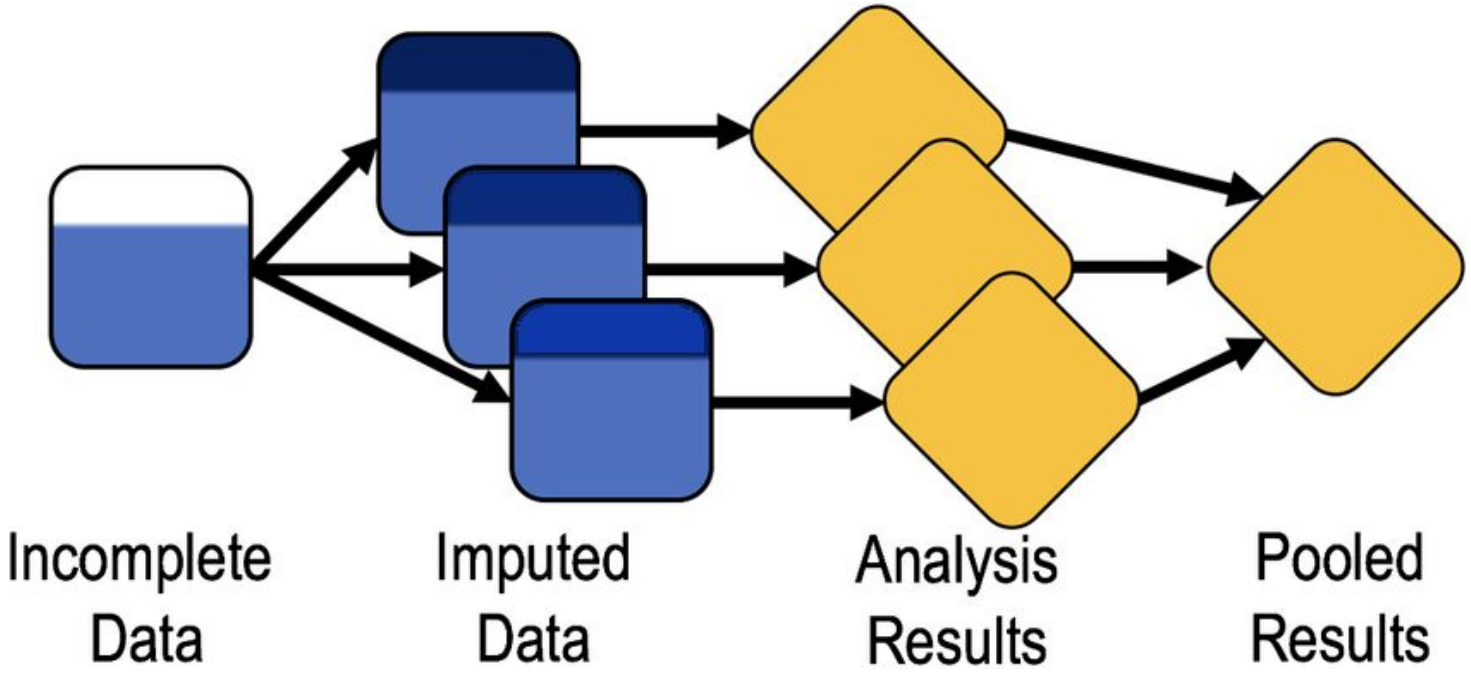
Три шага MI

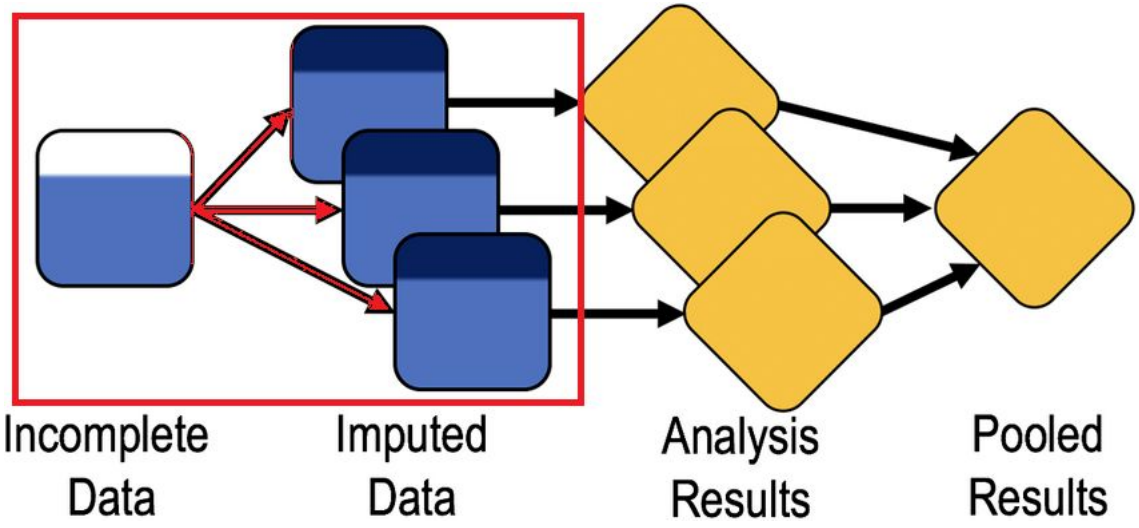
- Шаг 2: провести анализ каждого набора предсказаний
- Применяем совершенно любые процедуры SAS
- BY _IMPUTATION_

Три шага MI

- Шаг 3:сводим вместе результаты нескольких анализов
- В SAS реализуется PROC MIANALYZE
- Конкретный синтаксис зависит от процедур, примененных в шаге 2

Три шага MI


Incomplete Data
Imputed Data
Analysis Results
Pooled Results


Incomplete Data
Imputed Data
Analysis Results
Pooled Results

ШАГ 1: PROC MI

PROC MI

- В этом разделе мы изучим, как вызывать PROC MI. У этой процедуры сложный синтаксис.
- Небольшая оговорка. Если я составляю SAP, я обязательно вставлю в него образцы кода, как именно надо вызывать PROC MI
- Но если SAP дает нам заказчик, не могу гарантировать, что в нем будут такие образцы кода
- В любом случае программистам стоит понимать, что означают опции PROC MI и когда какие нужно применять

MI: основные вопросы

- Чтобы корректно провести MI, надо ответить на такие вопросы:
  1. Какие переменные мы хотим “impute”?
  2. Какие факторы включить в imputation model
  3. Какой метод и тип модели выбрать
  4. Сколько раз делать “multiple” imputation

Выбор переменных

- Очевидно, мы хотим “impute” study endpoints.
- Но если наш endpoint не собирается непосредственно, а вычисляется из других переменных, то лучше impute исходные переменные!
- Например, в исследованиях по псориазу применяется endpoint “PASI75”: снижение PASI на 75%, где PASI – некий балл, говорящий о тяжести болезни
- Лучше impute сам PASI как непрерывную переменную и потом вычислить PASI75, а не impute PASI75 как бинарную переменную!

Выбор факторов

- Общий совет: чем больше, тем лучше.
- Факторы, которые потом включаются в модель анализа
- Факторы, которые могут быть коррелированы с переменной, которую мы пытаемся “impute”
- Факторы, которые могут быть связаны с вероятностью иметь missing значение

Выбор факторов

- Факторы, которые могут быть коррелированы с переменной, которую мы пытаемся “impute”
  - Другие endpoints
    - Может быть малоэффективно. Если “imputed” endpoint неизвестен, то скорее всего потому, что пациент не пришел на визит, и тогда все остальные endpoints тоже неизвестны
  - Тот же endpoint, измеренный на других визитах/timepoints

Выбор факторов

- Факторы, которые могут быть связаны с вероятностью иметь missing значение
  - Completed/Discontinued
  - Причина discontinuation или “Discontinued due to AE” (yes/no)
  - Может быть сайт

Факторы и “imputed” переменные

- За один раз можно “impute” несколько переменных
- Более того, факторы тоже могут иметь missing values и быть imputed
- По сути PROC MI рассматривает все переменные, для “imputation” и факторы, вместе, как одну группу, и “impute” каждую на основе остальных

Missing pattern

- Прежде, чем разбираться с выбором метода imputation, надо ввести понятие missing pattern: monotone или arbitrary
- Берем “imputed” переменную и все факторы, выбранные для imputation model
- Monotone pattern: если какая-то из этих переменных missing, то все после нее – тоже
- Иначе – arbitrary pattern

Missing pattern

- Monotone pattern:

USUBJID	SEX	AGE	BASE	AVALV1	AVALV2
001	M	47	120	122	124
002	F	32	110	116	.
003	M	25	118	.	.
004	F	27	.	.	.

- Arbitrary pattern:

USUBJID	SEX	AGE	BASE	AVALV1	AVALV2
001	M	47	120	122	124
002	F	32	110	.	116
003	M	25	.	.	120
004	F	.	121	125	120

Методы imputation

- Основные методы:
  - MCMC (Monte-Carlo Markov Chain)
  - Monotone
  - FCS (Fully Conditioned Specifications)
  - Гибридный метод MCMC/Monotone
- При выборе метода руководствуемся:
  - Тип переменных (imputed и факторы)
  - Missing pattern

Метод MCMC

- Подразумевает, что все переменные (“imputed” и факторы) вместе имеют многомерное нормальное распределение
- Т.о. как минимум все эти переменные должны быть непрерывными
  - Если одна из них дискретная – метод не подходит
- Missing pattern: arbitrary

А.А. Марков и казино Монте-Карло

Метод Monotone

- “Imputed” переменная и факторы могут быть непрерывными, бинарными, категориальными
- Missing pattern: monotone
- Не итеративный метод, работает быстрее всех
- Идеален, если можем быть уверенным, что missing pattern будет monotone
- Например, все факторы – baseline characteristics

Метод FCS

- “Imputed” переменная и факторы могут быть непрерывными, бинарными, категориальными
- Missing pattern: arbitrary
- Самый гибкий метод
- Рекомендуется, если нет гарантии monotone pattern

Гибридный метод MCMC/Monotone

- Устаревший метод!
- Применялся до создания FCS
- И тем не менее, есть заказчики-ретроградs, которые на нем настаивают, поэтому о нем надо знать
- Два шага:
  - сначала MCMC для imputation только промежуточных значений, чтобы «добить» до monotone pattern
  - Потом применяется метод Monotone

Сводка по методам

Method	Missing pattern	Variable types	Recommendation
MCMC	Arbitrary	Only continuous	No
Monotone	Monotone	Any type	If monotone pattern
FCS	Arbitrary	Any type	If arbitrary pattern
MCMC/Monotone	Arbitrary	Any type	If the customer insists

Типы моделей

- Методы Monotone и FCS поддерживают несколько разных типов моделей
  - Reg: линейная регрессия
  - Regpmm (regression predictive mean matching): после регрессии imputed значение выбирается среди нескольких наблюдаемых значений, близких к предсказанному регрессией
  - Logistic: логистическая регрессия
  - Discrim: дискриминантная функция
  - Формально для метода Monotone есть еще тип Propensity, но его не рекомендуют

Типы моделей

- Выбор типа модели определяется типом “imputed” переменной:
  - Непрерывная: reg или regpmm. Рекомендация:
    - Переменная с большим диапазоном и малым шагом дискретизации (например, лаб. тест, vital sign) – reg
    - Переменная с ограниченным диапазоном или крупным шагом дискретизации (например, балл опросника, всегда целый и в диапазоне 0-10): regpmm
  - Бинарная или ординальная: logistic
  - Номинальная: discrim
    - Этот тип модели лучше работает с непрерывными факторами
    - Не может использовать interaction terms

Сколько imputations делать

- 50 почти всегда подойдет
- Если очень много данных, это может быть долго, можно сократить до 20-25
- Можно отладить программы с малым числом (5), а потом сделать перезапуск с большим числом
- Достаточность к-ва imputations можно контролировать по параметру Relative Efficiency, который вычисляет PROC MI – обсудим ниже

Синтаксис PROC MI

```
proc mi ...;
   var var1 var2 var3 var4 ...;
   class var1 var2 ...;
   mcmc ...;
   monotone ...;
   fcs ...;
run;
```

- Обычно будет только один оператор-метод из mcmc, monotone, fcs
- Может быть несколько вызовов одного метода для разных переменных, но не может быть вызова нескольких разных методов

Опции PROC MI

- data= - входной датасет
- out= - выходной датасет
- nimpute= - к-во imputations
  - Если в датасете data N строк, то в датасете out будет N*nimpute
  - Будет добавлена переменная _IMPUTATION_
- seed= - произвольное число, инициализирующая random number generator
  - Необходимо для QC, чтобы результаты не менялись при каждом перезапуске

Операторы var и class

- В операторе var перечисляются все переменные – те, что мы хотим “impute” и факторы для моделирования
- В операторе class перечисляются те из переменных, которые являются классификационными (категориальными) – как во всех процедурах SAS.

Оператор MCMC

- MCMC <опции>
- Опции:
  - chain=single или chain=multiple
    - Нет рекомендаций, оставляем по умолчанию
  - Impute=monotone
    - Impute только до достижения monotone pattern, применяется в гибридном методе MCMC/Monotone

Операторы Monotone и FCS

- MONOTONE <тип модели> (imputed = factors)
- FCS такой же синтаксис
- MONOTONE reg (avalv2 = sex age base avalv1)
- FCS regpmm (avalv2 = sex age base avalv1)
- MONOTONE logistic (avalv2 = sex age base avalv1)
- FCS discrim (avalv2 = sex age base avalv1 / **classeffects=include**)
  - Опция classeffects нужна, если среди факторов есть классификационные

Операторы Monotone и FCS

- Упрощенный вариант:
  - FCS REG (avalv1 avalv2);
- Все переменные imputed по очереди
- MONOTONE: факторами будут все переменные из VAR, указанные раньше данной
- FCS: факторами будут все переменные из VAR
- Обычно указывать факторы после знака = не нужно
  - Нужно чтобы задать interaction factor
  - По какой-то причине для какой-то переменной не все факторы из var годятся

Дополнительные опции PROC MI

- minimum=, maximum=, round=
- Задается минимальное или максимальное значение для imputed переменной и как ее округлить
- После знака равенства ставится столько чисел, сколько есть переменных в операторе var
- Точка означает, что данную переменную не преобразовывать

Дополнительные опции PROC MI

- Пример:

```
PROC MI minimum=. . . 1 1 maximum=. . . 100 100
round=. . . 1 1;
  var sex age base avalv1 avalv2;
```

- Переменные sex, age, base не меняются
- AVALV1, AVALV2 округляются до целого и ограничиваются от 1 до 100
- Опции имеют смысл для методов MCMC, MONOTONE/FCS REG. В остальных случаях imputed значение – всегда одно из наблюдаемых

Гибридный метод MCMC/Monotone

- Два вызова PROC MI:

```
proc mi data=... out=mono ...;
  var ...;
  mcmc impute=monotone;
run;

proc mi data=mono nimpute=1 ...;
  by _imputation_;
  var ...;
  monotone ...;
run;
```

Гибридный метод MCMC/Monotone

- Что делать в первом шаге гибридного метода, если есть категориальные факторы?
  - Опустить
  - Бинарные закодировать 0, 1
  - Вставить в оператор by

Пример PROC MI

```
proc mi data=... out=... nimpute=50
seed=45780;
   var weight base chg4 chg8 chg12;
   monotone regpmm(chg4 chg8 chg12);
run;
```

Пример PROC MI

```
proc mi data=… out=… nimpute=50
seed=122001;
   var trtp disstab skinclass base chg12
     chg24;
   class trtp disstab skinclass;
   fcs regpmm(chg12=trtp disstab
     skinclass base trtp*base chg24);
   fcs regpmm(chg24=trtp disstab
     skinclass base trtp*base chg12);
run;
```

Пример PROC MI

```
proc mi data=... out=... nimpute=50
   seed=2031602;
   var trtpn sitegr1 base chg5-chg7;
   class trtpn sitegr1;
   monotone reg(chg5-chg7);
run;
```

Пример PROC MI

```
proc mi data=.. out=... nimpute=50 round=1
    seed=45779;
  by trtpn;
  var weight base chg4 chg8 chg12;
  mcmc impute=monotone;
run;
```

PROC MI Output

- Missing data patterns:

Missing Data Patterns												
								Group Means				
Group	weight	base	vis4	vis8	vis12	Freq	Percent	weight	base	vis4	vis8	vis12
1	X	X	X	X	X	76	76.00	75.012418	8.855263	14.210526	13.473684	13.644737
2	X	X	X	X	.	12	12.00	76.222813	9.250000	14.750000	15.083333	
3	X	X	X	.	X	7	7.00	74.589270	8.285714	13.142857		16.142857
4	X	X	.	X	X	5	5.00	72.588326	8.400000		12.800000	15.600000

- Простой способ узнать missing data pattern: запустить proc mi nimpute=0.

PROC MI Output

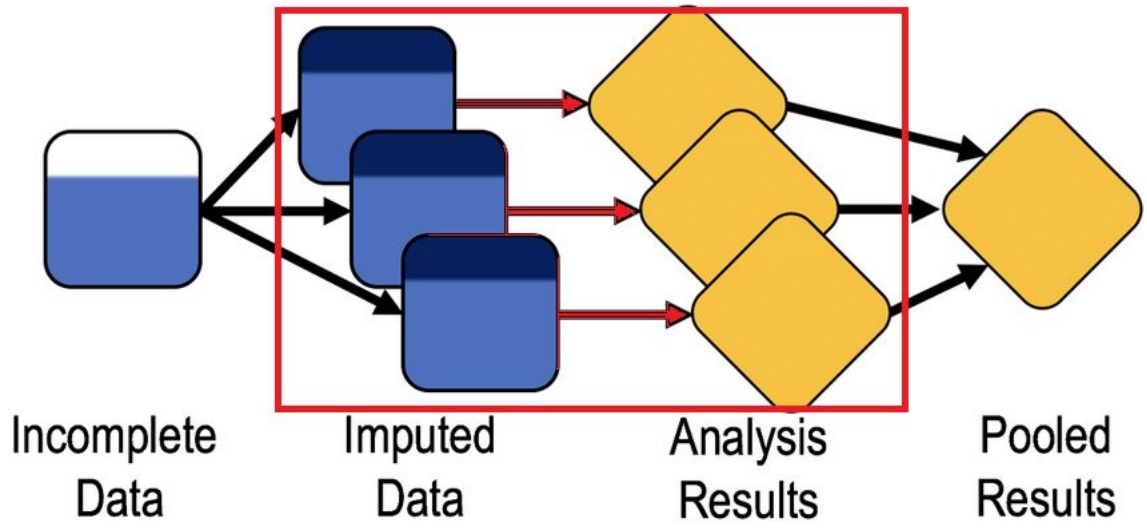
- Variance information:

Variance Information (50 Imputations)							
Variable	Variance			DF	Relative Increase in Variance	Fraction Missing Information	Relative Efficiency
	Between	Within	Total				
vis4	0.008805	0.165044	0.174025	91.592	0.054416	0.051711	0.998967
vis8	0.014717	0.205436	0.220448	89.682	0.073073	0.068273	0.998636
vis12	0.030674	0.189518	0.220805	80.556	0.165088	0.142398	0.997160

- Обратите внимание на Relative Efficiency в последней колонке
- Стремимся иметь relative efficiency > 0.95

Relative Efficiency

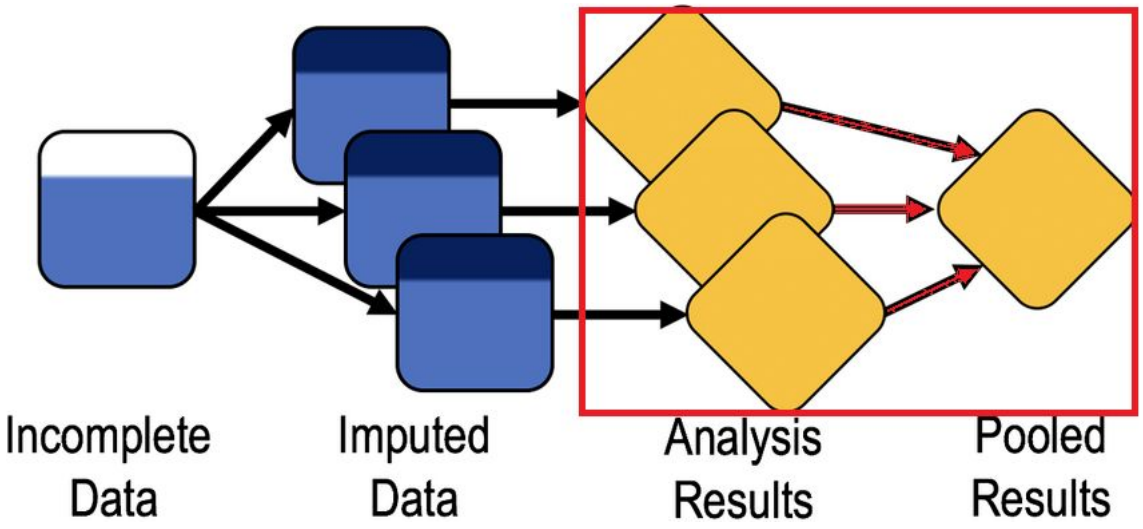
- “Relative” to infinite number of imputations
- Что делать, если RE < 0.95?
- Увеличить nimpute
- Но если при nimpute=50 имеем RE < 0.95, это говорит о том, что очень большой процент данных missing
- Весь анализ под вопросом


Incomplete Data
Imputed Data
Analysis Results
Pooled Results

ШАГ 2: АНАЛИЗ

Анализ multiple imputed data

- Применяем любые процедуры
- С оператором BY _IMPUTATION_
- Сохраняем результаты в датасеты с помощью ODS



ШАГ 3: PROC MIANALYZE

PROC MIANALYZE

- На входе этого шага мы имеем результаты анализа каждого из наборов multiple imputed данных
- Цель этого шага – свести их воедино и дать окончательные оценки интересующих нас параметров
- Синтаксис PROC MIANALYZE будет зависеть от того, как мы проводили анализ в Шаге 2
- Для ряда процедур SAS есть прямая поддержка, для остальных предусмотрен общий случай
- Мы разберем наиболее часто встречающиеся варианты

Обработка результатов PROC MIXED

- PROC MIXED реализует mixed model, но также ANOVA, ANCOVA
- Обычно обрабатываем результаты из ODS датасетов LSMeans, Diffs
- Результаты PROC GLM и PROC GENMOD обрабатываются точно так же

Обработка результатов PROC MIXED

```
proc mianalyze parms=LSMeans;
  class trtpn;
  modeleffects trtpn;
run;
```

- В опции parms указываем датасет LSMeans или Diffs
- В операторе modeleffects – то же, что в PROC MIXED было в LSMeans
  - Может быть interaction типа trtpn*avisitn
- В операторе class – классификационные переменные
- Для обработки Diffs может понадобиться оператор by trtpn _trtpn, если сравнений больше одного!

Обработка результатов PROC MIXED

- Результат в ODS датасете ParameterEstimates:

Parameter	trtpn	Estimate	Std Error	95% Confidence Limits		Pr > |t|
trtpn	1	0.771134	0.148230	0.480577	1.061690	<.0001
trtpn	2	1.914720	0.150902	1.618771	2.210669	<.0001

Parameter	trtpn	Estimate	Std Error	95% Confidence Limits		Pr > |t|
trtpn	1	-1.143586	0.211537	-1.55833	-0.72884	<.0001

Как PROC MIANALYZE понимает датасет PARMS

Imputation	Effect	trtpn	Estimate	StdErr	DF	tValue	Probt
1	trtpn	1	0.7718	0.1435	89	5.38	<.0001
1	trtpn	2	1.9442	0.1430	89	13.60	<.0001
2	trtpn	1	0.7177	0.1488	89	4.82	<.0001
2	trtpn	2	1.9358	0.1483	89	13.05	<.0001
3	trtpn	1	0.7629	0.1484	89	5.14	<.0001
3	trtpn	2	1.8431	0.1479	89	12.46	<.0001
4	trtpn	1	0.7695	0.1459	89	5.27	<.0001
4	trtpn	2	1.9354	0.1454	89	13.31	<.0001

- _Imputation_: номер imputation
- Effect: имя из modeleffects
- TRTPN: для class-переменных – значение
- Estimate: оценка
- StdErr: standard error
- Уникальность: _Imputation_, Effect, TRTPN

Обработка результатов PROC LOGISTIC

```
proc logistic data=…;
  by _imputation_;
  class trtpn site / param=ref;
  model avalc = trtpn site base;
run;
```

- Сохраняем ODS датасет ParameterEstimates

```
proc mianalyze
parms(classvar=classval)=ParameterEstimates;
  class trtpn site;
  modeleffects trtpn site;
run;
```

- Отличается от обработки результатов PROC MIXED опцией classvar=classval.

Обработка результатов PROC LOGISTIC

- В результате получаем оценки параметров модели, но как получить odds ratios?

Parameter	trtpn	site	Estimate	Std Error	95% Confidence Limits		Pr > |t|
trtpn	1		-0.341673	0.420978	-1.16706	0.483716	0.4171
site		1	0.127304	0.622060	-1.09233	1.346943	0.8379
site		2	-0.693500	0.718109	-2.10162	0.714616	0.3343
site		3	-0.214927	0.646589	-1.48343	1.053577	0.7396
site		4	-0.126253	0.717925	-1.53424	1.281733	0.8604

Обработка результатов PROC LOGISTIC

- Нужно экспоненциировать (функция exp) оценку параметра и доверительные пределы
- Не забываем в PROC LOGISTIC в операторе CLASS указывать опцию PARAM=REF, иначе это не сработает!
- Аналогичный подход работает для Hazard Ratio в PROG PHREG

MIANALYZE: Общий случай

- Если процедура не имеет в MIANALYZE специальной поддержки, то обрабатываем результаты так:
  - Входной датасет имеет по строке на _Imputation_
  - В нем пары переменных: оценка и ее standard error

```
proc mianalyze data=...;
  modeleffects est1 est2 ...;
  stderr StdErr1 StdErr2 ...;
run;
```

- Подразумевается, что переменные имеют нормальное распределение!
- Опция parms для выходных датасетов процедур с особой поддержкой; опция data для общего случая

MIANALYZE: Wilcoxon test

- Пример применения общего случая для обработки результата Wilcoxon test:

```
proc npar1way data=… wilcoxon;
   by _imputation_;
   class trtpn;
   var aval;
run;
```

- Сохраняем ODS датасет WilcoxonTest
- В нем есть переменная Z – статистика со стандартным нормальным распределением

MIANALYZE: Wilcoxon test

- Делаем data step и добавляем в датасет WilcoxonTest переменную StdErr, равную 1 на всех записях

```
proc mianalyze data=WilcoxonTest;
   modeleffects Z;
   stderr StdErr;
run;
```

- Получаем p-value

MIANALYZE: binomial proportion

- Другой пример общего случая: обработать пропорции пациентов, которые достигли какого-то response.
- Пропорция (или процент) имеет биномиальное распределение
- Но если к-во пациентов велико, оно достаточно близко к нормальному, и proc mianalyze можно применить!

MIANALYZE: binomial proportion

```
proc freq data=…;
  by trtpn _imputation_;
  tables avalc / binomial;
run;
```

- Сохраняем ODS датасет Binomial
- В этом датасете нас интересует пропорция и ее Asymptotic Standard Error (ASE). Датасет надо преобразовать proc transpose (или data step'ом), чтобы получить пропорцию и ASE на одной строке для каждого trtpn и _imputation_

MIANALYZE: binomial proportion

- После этого:

```
proc mianalyze data=…;
   by trtpn;
   modeleffects _BIN_;
   stderr E_BIN;
run;
```

- Для обработки разности пропорций рассчитываем SE разности = sqrt($SE1^2$ + $SE2^2$)

MIANALYZE: прочие случаи

- Обработка следующих типов анализа затруднена тем, что статистики не имеют нормального распределения:
  - Chi-square test
  - CMH test
  - Fisher’s test
  - Kaplan-Meier estimates
  - Log-rank test
  - Correlation coefficients
  - Многие другие

MIANALYZE: прочие случаи

- Общий подход:
  - Применить преобразование, которое переводит распределение нужной статистики к нормальному
  - Применить proc mianalyze
  - Применить обратное преобразование
- Для каждого типа анализу существуют формулы, но сегодня не будем их изучать, их очень много
- В случае необходимости ищем в литературе

MI: пример

- См. пример кода

wmi-example.sas.txt

MULTIPLE IMPUTATION AND ADAM DATASETS

Multiple Imputation and ADaM Datasets

- Должны ли мы сохранять результат PROC MI в датасет или делать все три шага MI в рамках программы таблицы?
- Рекомендация:
  - Если анализ с MI является основным (primary) или с MI делается более одной таблицы – сохраняем в датасет
  - Иначе можем все сделать в программе таблицы

Создание датасета с результатами MI

- Рекомендация: создать один датасет без MI и другой, отдельный, с MI
  - Потому что датасет с MI будет большой, наверняка понадобится иметь быстрый доступ к данным без MI (например, для листинга), а выделять изначальные данные из датасета с MI будет долго
  - Т.е., например, ADEF и ADEFMI

Создание датасета с MI

- Если в imputation model участвуют данные с других визитов или endpoints, датасет нужно транспонировать в горизонтальную структуру
- Вызвать PROC MI
  - Напоминаю, что всегда надо задавать SEED
- Транспонировать назад в вертикальную структуру

Создание датасета с MI (продолжение)

- PROC MI никак не обозначает, какие данные были известны, а какие были imputed
- Поэтому делаем merge с изначальным датасетом по ключевым переменным, чтобы найти imputed значение и задать для них DTYPE (например ‘MI’)
- Переменной _IMPUTATION_ даем допустимое имя, например IMPNO

Использование датасета с MI

- В программе таблицы выполняем шаги 2 (анализ) и 3 (PROC MIANALYZE)
- Перед вызовом PROC MIANALYZE нужно переименовать переменную IMPNO обратно в _IMPUTATION_

Пример программы для MI датасета

- Пример кода

wmi-adam-example.sas.txt

MISSING NOT AT RANDOM

Missing Not at Random

- Что, если наши данные Missing Not at Random (MNAR)?
- Напомним, это означает, что вероятность отсутствия данных зависит от самих данных
  - Например, пациент, на которого лекарство действует хуже, скорее выпадет из исследования, чем тот, на кого действует хорошо
- Следовательно, отсутствующие данные могут быть хуже, чем наблюдаемые

Missing Not at Random

- До сих пор мы моделировали отсутствующие данные на основе наблюдаемых
- Т.е. полагали, что отсутствующие данные примерно такие же как наблюдаемые
- Но в предположении MNAR это неверно
- И проверить никак нельзя. Ситуации MAR и MNAR отличаются как раз теми данными, которые неизвестны

Sensitivity to MAR

- И что же делать?
- Нужно провести sensitivity analysis, проверяющий “sensitivity” результатов анализа к предположению MAR
- Т.е. посмотреть, насколько хуже будут результаты, если отсутствующие данные хуже, чем наблюдаемые
- Обычно применяется подход на основе Pattern-Mixture Models

Pattern-Mixture Models

- Pattern-Mixture Models – широкий класс подходов, мы будем рассматривать нужный нам частный случай
- Основная идея:
  - Сделать предположение, у каких пациентов их missing данных могут быть хуже, чем наблюдаемые
  - Сделать предположение, насколько хуже они могут быть
  - Провести анализ с MI, при этом после шага 1 искусственно ухудшить результаты выбранных пациентов выбранным образом

У кого данные могут быть хуже?

- У всех пациентов с missing data
- У всех, кто принимал тестовое лекарство (но не у тех, кто контрольное) (Worst case)
- У тех, кто выбыл по «подозрительной» причине:
  - Lack of Efficacy
  - Adverse Event
- У тех, кто выбыл после определенного визита
- Комбинации условий выше и проч.

Насколько хуже могут быть данные?

- Рассмотрим два подхода:
  - Control-based imputation
  - Penalization

Control-Based Imputation

- Предполагаем, что состояние выбывших пациентов, принимавших тестовое лекарство аналогично состоянию не выбывших пациентов из контрольной группы
- Логично, если контрольная группа – Placebo или “Standards of Care”
- Нелогично, если контроль – активное лекарство
- Т.о. модель для imputation строится только по пациентам из контрольной группы

Penalization

- Предполагаем, что missing данные хуже на какую-то величину в абсолютном или процентном выражении
- Из результата imputation вычитается некий “penalization factor”
- Размер “penalization factor” должен определяться клиническими специалистами
- Но возможен еще такой подход:
  - Вычисляем “treatment effect” из основного анализа (разность test – control)
  - Определяем penalization factor как какой-то процент от treatment effect
  - Если penalization factor = treatment effect получаем по сути control-based imputation

Tipping-point Analysis

- Идея такая: провести анализ с penalization несколько раз, постепенно увеличивая penalization factor, и посмотреть, при каком penalization factor меняется исход анализа, т. е., например, условие superiority перестает выполнятся (p-value становится больше 0.05)
- Это значение называется tipping point
- Часто берут диапазон от 0 до treatment effect с каким-то разумным шагом

Two-dimensional Tipping-Point

- Перебирают комбинации разных penalization factors для тестового и контрольного лекарства
- Смотрят, при каких комбинация сохраняется нужных исход
- Обычно применяется, когда надо показать эквивалентность (т.е. от теста и контроля ожидается одинаковый эффект)

MNAR: РЕАЛИЗАЦИЯ В SAS

MNAR Statement

- Для реализации основных видов анализа MNAR в PROC MI есть оператор MNAR
- Он такой новый, что в редакторе SAS подсвечивается красным
- Применим с методами MONOTONE и FCS
  - Если используем гибридный метод MCMC/Monotone, применяем на втором шаге
- Для нестандартных подходов всегда можно доработать результат работы PROC MI специальным data step

Control-Based Imputation

```
proc mi data=… out=… nimpute=…;
  var …;
  class trtpn …;
  fcs reg(resp);
  mnar model (resp / modelobs = (trtpn = '1'));
run;
```

- В операторе MNAR MODEL указываем:
  - Imputed переменную (resp)
  - В опции modelobs – условие, какие записи использовать при построении модели
  - Слева от знака равенства - переменная
    - Она должна быть в CLASS, но НЕ ДОЛЖНА быть в модели
  - Справа – значение
    - В кавычках, даже если числовое
    - Можно указать несколько через пробел (trtpn = ‘1’ ‘2’)

Control-Based Imputation

- Что если стоит такая задача:
  - Применить control-based imputation для пациентов из тестовой группы, которые выбыли из-за “lack of efficacy”
  - Применить обычный метод (MAR) к остальным
- Можно сделать так:
  - Два вызова PROC MI
    - Один с оператором MNAR без treatment в модели
    - Второй без оператора MNAR с treatment в модели
  - Соединяем (merge) результаты, берем результат первого оператора для пациентов из тестовой группы, которые выбыли из-за “lack of efficacy”, второго для остальных

Penalization

```
proc mi data=… out=… nimpute=… seed=…;
  var trtpn resp …;
  class trtpn …;
  fcs reg(resp);
  mnar adjust (resp / adjustobs=(trtpn='2') shift=-0.2);
run;
```

- В операторе MNAR ADJUST указываем
  - Imputed переменную (resp)
  - ADJUSTOBS: как каким записям применяем penalization (синтаксис условия такой же, как в modelobs)
  - SHIFT: сколько добавить к результату
  - Также можно указать SCALE: на сколько умножить результат
  - SIGMA: к результату добавляется нормально распределенная случайная величина со средним SHIFT и с.к.о. SIGMA

Tipping-point analysis

- Tipping-point analysis можно реализовать так:
- Делаем макрос, в нем в цикле вызываем PROC MI с оператором MNAR ADJUST с разными значениями SHIFT (значение задается макро-переменной)

```
%do i = 0 %to 10;
  %let shift = %sysevalf(1 + &i/10);

  proc mi data=... out=imputed&i nimpute=... seed=...;
    ...
    mnar adjust (resp / adjustobs=(trtpn= '2') shift=-&shift);
  run;
%end;
```

- Можно применять разный SEED для разных shifts
- Результаты соединяем, например, PROC APPEND
- В PROC MIANALYZE задаем “by shift”

2-dimensional tipping-point analysis

- Для реализации 2-dimensional tipping-point analysis можно задавать две опции ADJUST с разными условиями:

```
%do i = 1 %to 10;
  %let shift1 = %sysevalf(1 + &i/10);
  %do j = 1 %to 10;
    %let shift2 = %sysevalf(1 + &j/10);

    proc mi data=... out=imputed&i._&j nimpute=... seed=...;
      ...;
      mnar adjust (resp / adjustobs=(trtpn='1') shift=-&shift1)
           adjust (resp / adjustobs=(trtpn='2') shift=-&shift2);
    run;
  %end;
%end;
```

- В PROC MIANALYZE задаем “by shift1 shift2”

Tipping-point – вопросы времени выполнения

- PROC MI может работать относительно долго
- При tipping-point анализе, особенно 2-dimensional, PROC MI вызывается много раз, и время выполнения может оказаться очень большим
- Вариант: провести отладку с малым числом NIMPUTE, затем один раз запустит с большим

Tipping-point – вопросы времени выполнения

- Можно рассмотреть вариант с «ручным» penalization
- Вы вызываете PROC MI один раз без оператора MNAR
- Затем «размножаете» каждую строку в цикле data step, «ухудшая» результат нужных записей на нужную величину – это может оказаться быстрее
- Результат не будет идентичен оператору MNAR из-за разной работы генератора случайных чисел, но в среднем аналогичен
  - Поэтому если применять этот метод, то одновременно в основной программе и QC

Penalization с бинарными переменными

- Метод penalization наиболее понятен для непрерывных переменных, но также применим к бинарным
- “Penalization” заключается в том, что уменьшается вероятность положительного исхода
- Оператор MNAR поддерживает такой вариант, но есть проблемы

Penalization с бинарными переменными

- Для imputation бинарных переменных PROC MI использует логистическую регрессию
- Вспомним, как она работает. В этой модели моделируется log odds вероятности нужного исхода: log(p/(1-p))
- Log(p/(1-p)) = линейная комбинация факторов

Penalization с бинарными переменными

- Т.о. MI работает так:
  - P-step:
    1. Подобрать коэффициенты модели для моделирования log odds на тех записях, в которых исход известен
  - I-step:
    1. Для записей, где исход missing, по полученной формуле рассчитать log odds
    2. По нему рассчитать вероятность удачного исхода: p = (1+exp(LogOdds))/exp(LogOdds)
    3. Назначить удачный исход с вероятностью p, неудачный – 1-p

Penalization с бинарными переменными

- Оператор MNAR может вставить penalization между шагами 2 и 3, т.е. ухудшить log odds
- Для этого ему нужно указать, какое из значений переменной - «удачный» исход, который мы хотим ухудшить:

mnar adjust (avalc**(event='Y')** / adjustobs=… shift=…)

Penalization с бинарными переменными

- Проблема: log odds сложно интерпретировать:
  - Уменьшение log odds на X означает уменьшение “odds” успеха в exp(X) раз. Это не очень интуитивно
  - Т.е. если мы хотим уменьшить вероятность положительного исхода в тестовой группе на 0.1 (или в 2 раза), на сколько надо изменить log odds? Невозможно сказать, зависит от вероятности для данного пациента

Penalization с бинарными переменными

- Возможен альтернативный подход к penalization без оператора MNAR
- При этом подходе penalization происходит между шагами 3 и 4, т.е. ухудшаем вероятность удачного исхода – это гораздо легче понять и интерпретировать
- Это пример ситуации, когда оператор MNAR не поможет – придется дорабатывать результат PROC MI вручную

Penalization с бинарными переменными

- Схема этого процесса:
  1. Запускаем PROC MI без оператора MNAR. Используем опцию details, которая сохраняет параметры модели в датасет
  2. Используя этот датасет вручную рассчитываем log odds
  3. Вручную рассчитываем вероятность удачного успеха и уменьшаем ее как хотим у кого хотим
  4. Назначаем удачный исход с вероятностью p, неудачный – 1-p. Можно применить функцию rantbl.

Ссылки

- “Multiple Imputation of Missing Data Using SAS”. Patricia Berglund, Steven G. Heeringa
- “Combining Analysis Results from Multiply Imputed Categorical Data”. Bohdana Ratitch, Ilya Lipkovich, Michael O’Kelly: https://www.lexjansen.com/pharmasug/2013/SP/PharmaSUG-2013-SP03.pdf
- Combining Survival Analysis Results after Multiple Imputation of Censored Event Times. Jonathan L. Moscovici, Bohdana Ratitch: https://www.pharmasug.org/proceedings/2017/SP/PharmaSUG-2017-SP05.pdf
- SAS® V9.4 MNAR statement for multiple imputations for missing not at random in longitudinal clinical trials. Lingling Li: https://www.pharmasug.org/proceedings/2019/ST/PharmaSUG-2019-ST-103.pdf
- SAS documentation: PROC MI and PROC MIANALYZE