CE062 - Tópicos em Biometria

Silva, J.P; Taconeli, C.A.

22 de agosto, 2019

Desenho Crossover: Igualdade

Desenho Crossover

Considere um delineamento crossover $2 \times 2m$ com o objetivo de comparar as respostas médias de uma droga testes e uma droga de referência.

Seja y_{ijkl} a l-ésima réplica ou resposta $(l = 1, \ldots, m)$ observada do j-ésimo indivíduo $(j = 1, \ldots, n)$ na i-ésima sequência $(i = 1, 2)$ sob o k-ésimo tratamento $(k = 1, 2)$.

O seguinte modelo é considerado:

$$y_{ijk} = \mu_k + \gamma_{ik} + s_{ijk} + \epsilon_{ijkl},$$

em que:

Desenho Crossover

- μ_k é o k-ésimo efeito de tratamento;
- γ_{ik} é o efeito fixo do tratamento da i-ésima sequência sob o tratamento k;
- s_{ijk} é o efeito aleatório do j-ésimo indivíduo na i-ésima sequência sob o tratamento k.
- $(s_{ij1}, s_{ij2}),\ i = 1, 2,\ j = 1, \ldots, n$, são assumidos *i.i.d.* com distribuição normal bivariada de média 0 e matriz de covariância

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma^2_{BT} & \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} \\ \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} & \sigma^2_{BR} \end{pmatrix},$$

- ϵ_{ij1l} e ϵ_{ij2l} são variáveis aleatórias normais independentes com média 0 e variância σ^2_{WT} ou σ^2_{WR} (dependendo do tratamento).

Desenho Crossover

Defina

$$\sigma_D^2 = \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - 2\rho\sigma_{BT}\sigma_{BR}.$$

σ_D^2 reflete a heterocedasticidade do efeito aleatório do indivíduo entre a droga teste e a droga de referência.

Seja $\epsilon = \mu_2 - \mu_1$ (teste - referência),

$$\bar{y}_{ijk.} = \frac{1}{m}(y_{ijk1} + \ldots + y_{ijkm}) \quad \text{e} \quad d_{ij} = \bar{y}_{ij1.} - \bar{y}_{ij2.}$$

Desenho Crossover

Um estimador não viciado para ϵ é dado por

$$\epsilon = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2} \sum_{j=1}^{n} d_{ij}.$$

Temos que $\hat{\epsilon}$ segue uma distribuição normal com média ϵ e variância $\sigma_m^2/(2n)$, em que

$$\sigma_m^2 = \sigma_D^2 + \frac{1}{m}(\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2).$$

Desenho Crossover

Um estimador não viciado para σ_m^2 pode ser obtido por

$$\hat{\sigma}_m^2 = \frac{1}{2(n-1)} \sum_{i=1}^{2} \sum_{j=1}^{n} (d_{ij} - \bar{d}_{i.})^2,$$

em que

$$\bar{d}_{i.} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n} d_{ij}.$$

Sem perda de generalidade, considere $\epsilon > 0$ ($\epsilon < 0$) um indicativo de *melhora* (*piora*) da droga teste comparado com a droga de referência.

Na prática, σ_m é geralmente desconhecido.

Desenho Crossover: Igualdade

O objetivo é testar as seguintes hipóteses:

$$H_0 : \epsilon = 0 \quad \text{versus} \quad H_1 : \epsilon \neq 0.$$

Sob a hipótese nula, temos para a estatística de teste

$$\frac{\hat{\epsilon}}{\hat{\sigma}_m^2/\sqrt{2n}} \sim t_{2n-2}.$$

Após desenvolvimentos similares ao caso do delineamento paralelo, uma aproximação para n suficientemente grande é obtida como:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_m^2}{2\epsilon^2}.$$

Desenho Crossover: Não-Inferioridade e Superioridade

Similar ao desenho paralelo, temos:

$$H_0 : \epsilon \leq \delta \text{ versus } H_1 : \epsilon > \delta,$$

em que δ é a margem de superioridade ou não-inferioridade.

- Quando $\delta > 0$, a rejeição da hipótese nula indica superioridade da droga teste em relação à droga controle.
- Quando $\delta < 0$, a rejeição da hipótese nula indica a não-inferioridade da droga teste contra a droga controle.

Desenho Crossover: Não-Inferioridade e Superioridade

Quando n é suficiente grande, temos a aproximação:

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma_m^2}{2(\epsilon - \delta)^2}.$$

Desenho Crossover: Equivalência

O objetivo é testar as seguintes hipóteses:

$$H_0 : |\epsilon| \geq \delta \quad \text{versus} \quad H_1 : |\epsilon| < \delta.$$

Quando n é grande, a seguinte aproximação pode ser usada:

$$n = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma_m^2}{2(\delta - |\epsilon|)^2}.$$

Exemplo

Exemplo: Equivalência

Considere um estudo crossover padrão de dois períodos ($m = 1$) para ensaios cujo objetivo seja estabelecer equivalência terapêutica entre uma droga teste e uma terapia padrão.

O financiador do estudo está interessado em obter poder de 80% ($1 - \beta = 0,8$) para estabelecer equivalência.

Com base em estudos anteriores, se estima o desvio padrão como 40% ($\sigma_m = 0,40$).

Exemplo: Equivalência

Suponha que a verdadeira diferença média seja -10% (i.e., $\epsilon = \mu_2 - \mu_1 = -0,10$). Além disso, assumimos que o limite de equivalência vale 25% (i.e., $\delta = 0,25$).

O tamanho amostral obtido pela aproximação normal é dado por:

$$n = \frac{(z_\alpha + z_{\beta/2})^2 \sigma_m^2}{2(\delta - |\epsilon|)^2} = \frac{(1.645 + 1.28)^2 \times 0.4^2}{2 \times (0.25 - 0,10)^2} \approx 31.$$

```
alpha=0.05; beta=0.20; sigma=0.4; delta=0.25; epsilon=-0.10;
z_alpha <- abs(qnorm(alpha)); z_beta <- abs(qnorm(beta/2))
(z_alpha + z_beta)^2*sigma^2/(2*(delta-abs(epsilon))^2)
```

```
[1] 30.44924
```

Exemplo: Não-Inferioridade

Suponha que o financiador do estudo esteja interessado em demonstrar a não-inferioridade da droga teste em relação à droga de referência assumindo uma margem de não-inferioridade de -20% ($\delta = -20\%$).

O tamanho amostral necessário é aproximado por:

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma_m^2}{2(\epsilon - \delta)^2} = \frac{(1.645 + 0.84)^2 \times 0.4^2}{2 \times (-0.10 - (-0,20))^2} \approx 50.$$

```
alpha=0.05; beta=0.20; sigma=0.4; delta=-0.20; epsilon=-0.10;
z_alpha <- abs(qnorm(alpha)); z_beta <- abs(qnorm(beta))
(z_alpha + z_beta)^2*sigma^2/(2*(epsilon-delta)^2)
```

```
[1] 49.46046
```

Considerações

Desenho Paralelo versus Crossover

O tamanho da amostra necessário para obter determinado poder sob um desenho crossover pode ser menor do que sob um desenho paralelo.

No caso paralelo, a comparação de tratamentos leva em conta a variabilidade entre indivíduos, enquanto no caso crossover a comparação considera a variabilidade intra indivíduos.

Se ambos os desenhos são factíveis, então a escolha pode ser feita com base no custo-efetividade entre o aumento de um período de tratamento no desenho crossover e o aumento de indivíduos no estudo paralelo.

Desenho Paralelo versus Crossover

Considere o tamanho amostral para testar igualdade ou equivalência.

A razão do tamanho amostral para um estudo crossover 2×2 ($m = 1$) em relação a um estudo paralelo é dada por

$$\frac{n_{crossover}}{n_{paralelo}} = \frac{\sigma^2_{WT} + \sigma^2_{WR} + \sigma^2_{D}}{\sigma^2_{WT} + \sigma^2_{WR} + \sigma^2_{BR} + \sigma^2_{BT}}.$$

A seguir temos um resumo de possíveis reduções do tamanho amostral ao passarmos de um estudo paralelo para um estudo crossover sob a suposição de que $\sigma_{WT} = \sigma_{WR} = \sigma_{BR} = \sigma_{BT} = 1$.

O tamanho amostral pode ser reduzido em 30% quando $\rho = 0,6$.

Desenho Paralelo versus Crossover

ρ	Sample Size Reduction (%)
0.0	0.00
0.1	0.05
0.2	0.10
0.3	0.15
0.4	0.20
0.5	0.25
0.6	0.30
0.7	0.35
0.8	0.40
0.9	0.45
1.0	0.50

Figura 1: Redução do tamanho amostral passando de um estudo paralelo para um estudo crossover em função de ρ.