

# CE062 - Tópicos em Biometria

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

20 de agosto, 2019

# Hipóteses

# Hipóteses

Em alguns casos pode ser de interesse testar que uma nova droga (ou tratamento) é tão efetiva, ou superior, ou equivalente ao controle ativo (ou terapia padrão).

As hipóteses são então avaliadas por meio de testes estatísticos apropriados sob um desenho de estudo válido.

Em pesquisa clínica, as hipóteses comumente consideradas incluem hipóteses pontuais para testar igualdade e hipóteses intervalares para testar equivalência/não-inferioridade e superioridade.

# Teste para Igualdade

Testamos as hipóteses:

$$H_0 : \mu_T = \mu_P \text{ versus } H_1 : \mu_T \neq \mu_P,$$

e em que  $\mu_T$  e  $\mu_P$  são as médias para os grupos tratamento e controle, respectivamente.

# Testes para Não-inferioridade

Em ensaios clínicos, pode-se querer mostrar que uma droga sendo testada é tão efetiva quanto um agente ativo ou terapia padrão.

Testamos as hipóteses:

$$H_0 : \mu_S - \mu_T \geq \delta \text{ versus } H_1 : \mu_S - \mu_T < \delta,$$

em que  $\mu_S$  é a média para a terapia padrão e  $\delta$  é uma diferença de importância clínica.

# Testes para Não-inferioridade

A ideia é rejeitar a hipótese nula e concluir que a diferença entre a droga teste e a terapia padrão é menor que uma diferença clinicamente significativa  $\delta$  e, assim, a droga teste é tão efetiva quanto a droga padrão.

Este objetivo não é incomum em ensaios clínicos, especialmente quando a droga testada é menos tóxica, mais fácil de administrar, ou menos cara que a terapia padrão estabelecida.

# Testes para Superioridade

Para mostrar superioridade, consideramos as seguintes hipóteses:

$$H_0 : \mu_T - \mu_S \leq \delta \text{ versus } H_1 : \mu_T - \mu_S > \delta,$$

A rejeição da hipótese nula sugere que a diferença entre as drogas é maior que uma diferença clinicamente significativa, e concluímos que a droga é superior à terapia padrão.

- As hipóteses acima são também conhecidas como hipóteses para testar superioridade *clínica*.
- Quando  $\delta = 0$ , estas hipóteses são comumente chamadas de hipóteses para testar superioridade *estatística*.

# Não-inferioridade e Superioridade

O problema de testar não-inferioridade e superioridade pode ser unificado pelas seguintes hipóteses:

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

em que  $\delta$  é a margem de superioridade ou não-inferioridade e  $\theta = \mu_S - \mu_T$ .

- 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.



# Equivalência

A menos que haja algum conhecimento *a priori* sobre a nova droga nós não sabemos seu desempenho em comparação com a terapia padrão.

Assim, as hipóteses de não-inferioridade/superioridade não são adequadas.

Como alternativa, consideramos as hipóteses:

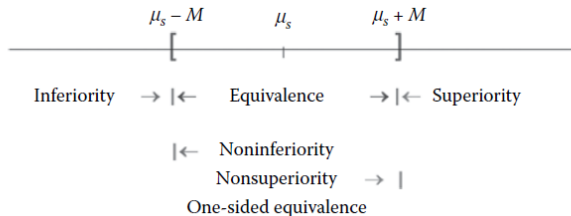
$$H_0 : |\mu_T - \mu_S| \geq \delta \text{ versus } H_1 : |\mu_T - \mu_S| < \delta,$$

Ao rejeitarmos a hipótese nula nós concluimos que a diferença entre a droga teste e a terapia padrão não é de importância clínica.

# Relação entre Não-Inferioridade, Superioridade e Equivalência

Assuma que a margem de não-inferioridade, o limite de equivalência e a margem de superioridade sejam todos iguais a  $M$ .

Assumindo que valores à direita de  $\mu_S$  sejam indicativos de melhora, temos as relações ilustradas a seguir:



# Desenho Paralelo: Igualdade

# Desenho Paralelo

Seja  $x_{ij}$  a resposta observada do  $j$ -ésimo indivíduo no  $i$ -ésimo grupo de tratamento,  $j = 1, \dots, n_i$ ,  $i = 1, 2$ .

Assuma que  $x_{ij}$ ,  $j = 1, \dots, n_i$ ,  $i = 1, 2$ , sejam variáveis aleatórias normais independentes com média  $\mu_i$  e variância  $\sigma$ . Seja

$$\bar{x}_{i.} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \quad \text{e} \quad s^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_{i.})^2$$

as médias amostrais para o  $i$ -ésimo grupo tratamento e a variância combinada, respectivamente.

# Desenho Paralelo

Ainda, seja  $\epsilon = \mu_2 - \mu_1$  a verdadeira diferença entre a droga teste ( $\mu_2$ ) e o placebo ( $\mu_1$ ).

Sem perda de generalidade, considere  $\epsilon > 0$  ( $\epsilon < 0$ ) um indicativo de *melhora* da nova droga.

Pode ser desejável ter alocação desigual, isto é,  $n_1/n_2 = \kappa$  para algum  $\kappa$ :

- $\kappa = 2$  indica alocação 2 para 1 teste-controle;
- $\kappa = 1/2$  indica alocação 1 para 2 teste-controle.

# Desenho Paralelo

O objetivo é testar se há diferença entre as respostas médias da droga e placebo:

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

Quando  $\sigma^2$  é conhecido,  $H_0$  é rejeitada ao nível de significância  $\alpha$  se

$$\left| \frac{\bar{x}_{1.} - \bar{x}_{2.}}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \right| > z_{\alpha/2}.$$

# Desenho Paralelo

Sob a hipótese alternativa de que  $\epsilon \neq 0$ , o poder do teste é:

$$\Phi\left(\frac{\epsilon}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} - z_{\alpha/2}\right) + \Phi\left(\frac{-\epsilon}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} - z_{\alpha/2}\right) \\ \approx \Phi\left(\frac{|\epsilon|}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} - z_{\alpha/2}\right),$$

após ignorar um termo pequeno de valor  $\leq \alpha/2$ .

# Desenho Paralelo

O tamanho amostral necessário para alcançar um poder  $1 - \beta$  pode ser obtido resolvendo:

$$\frac{|\epsilon|}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} - z_{\alpha/2} = z_{\beta}.$$

Isso leva a

$$n_1 = \kappa n_2$$

$$n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2 (1 + 1/\kappa)}{\epsilon^2}.$$



# Desenho Paralelo

Se  $\sigma^2$  é desconhecido, a hipótese nula  $H_0$  é rejeitada se

$$\left| \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \right| > t_{\alpha/2, n_1 + n_2 - 2}.$$

Seja  $T_\nu(\cdot|\mu)$  a função de distribuição acumulada de uma distribuição  $t$  não central com  $\nu$  graus de liberdade e parâmetro de não centralidade  $\mu$ .

Enquanto a distribuição central descreve o comportamento de uma estatística de teste  $t$  quando a diferença testada é nula, a distribuição não central descreve como a estatística  $t$  é distribuída quando  $H_0$  é falsa.

# Desenho Paralelo

Sob a hipótese alternativa de que  $\epsilon \neq 0$ , o poder do teste é:

$$1 - T_{n_1+n_2-2} \left( t_{\alpha/2, n_1+n_2-2} \left| \frac{\epsilon}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \right| \right) + T_{n_1+n_2-2} \left( -t_{\alpha/2, n_1+n_2-2} \left| \frac{\epsilon}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \right| \right).$$

# Desenho Paralelo

Assim, com  $n_1 = \kappa n_2$ , o tamanho amostral  $n_2$  necessário para alcançar um poder  $1 - \beta$  pode ser obtido igualando o poder a  $1 - \beta$ .

Após ignorarmos um pequeno termo de valor  $\leq \alpha/2$ , o poder é aproximadamente

$$1 - T_{n_1+n_2-2} \left( t_{\alpha/2, n_1+n_2-2} \left| \frac{|\epsilon|}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \right| \right)$$

# Desenho Paralelo

O tamanho amostral  $n_2$  pode ser obtido resolvendo

$$T_{(1+\kappa)n_2-2} \left( t_{\alpha/2, (1+\kappa)n_2-2} \left| \frac{\sqrt{n_2} |\epsilon|}{\sigma \sqrt{1 + \frac{1}{k}}} \right| \right) = \beta.$$

Quando  $n_1$  e  $n_2$  são grandes, a aproximação normal pode ser usada.

## Exemplo

Considere um exemplo relativo a um ensaio clínico de avaliação do efeito de um medicamento para colesterol em pacientes com doença coronariana.

O colesterol é o principal lipídio associada à doença vascular arteriosclerótica. O objetivo de dosar colesterol é identificar pacientes com risco de doença cardíaca arteriosclerótica.

O LDL (colesterol ruim) é o mais diretamente associado ao aumento do risco de doença coronariana.

Uma empresa farmacêutica pretende realizar um estudo para comparar dois agentes redutores de colesterol em pacientes com doença coronariana através de um desenho paralelo, sendo o LDL a resposta primária.

## Exemplo

Consideraremos situações para testar:

- Igualdade das respostas médias de LDL;
- Não inferioridade ou superioridade da droga teste em comparação com o agente de controle ativo; e
- Equivalência terapêutica.

Todos os cálculos de tamanho de amostra nesta seção são executado para conseguir um poder de 80% (i.e.,  $\beta = 0,20$ ) ao nível de significância de 5% (isto é,  $\alpha = 0,05$ ).

## Exemplo: Teste para Igualdade

Suponha que uma diferença de 5% (i.e.,  $\epsilon = 5\%$ ) em mudança percentual de LDL seja considerada uma diferença clinicamente significativa.

O tamanho amostral obtido pela aproximação normal é dado por:

$$n_1 = n_2 = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta}^2)\sigma^2}{\epsilon^2} = \frac{2 \times (1.96 + 0.84)^2 \times 0.1^2}{0.05^2} \approx 63.$$

```
alpha=0.05; beta=0.20; sigma=0.1; epsilon=0.05; k=1
z_alpha <- abs(qnorm(alpha/2))
z_beta <- abs(qnorm(beta))
(z_alpha + z_beta)^2*sigma^2*(1+1/k)/(epsilon^2)

[1] 62.79104
```

## Exemplo: Teste para Igualdade

```
power.t.test(delta = .05, sd = .1, sig.level = 0.05,  
             power = 0.8, alternative="two.sided")
```

Two-sample t test power calculation

```
      n = 63.76576  
delta = 0.05  
    sd = 0.1  
sig.level = 0.05  
  power = 0.8  
alternative = two.sided
```

NOTE: n is number in *each* group