



INFERÊNCIA COMPARADA E PLANEJAMENTO ADAPTATIVO APLICADO EM ENSAIOS CLÍNICOS

Caroline de Freitas Sakamoto - carolsaka@gmail.com

Laura Leticia Ramos Rifo (Orientadora)

INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA
IMECC, UNICAMP

Projeto financiado pelo PIBIC/CNPq

Palavras-chave: Inferência Bayesiana, Planejamento sequencial, Ensaios clínicos, Inferência de verossimilhança



Introdução

Um dos problemas mais recorrentes encontrados na prática estatística é a determinação do tamanho da amostra a ser analisada.

Em particular, este é um componente rotineiro no planejamento de ensaios clínicos, em que os custos humanos e éticos devem ser levados em conta, exercendo um papel fundamental na avaliação das propostas apresentadas e nas decisões subsequentes.

Neste trabalho foi apresentado um exemplo de um ensaio clínico, onde comparamos os resultados obtidos pelos métodos Clássico e Bayesiano quanto a determinação do tamanho da amostra.

Qualquer que seja o ponto de vista adotado, a solução deste problema exige um **equilíbrio entre o custo** do experimento e **a qualidade** da análise final.

Resultados

O objetivo deste Ensaio Clínico é comparar dois medicamentos para o tratamento de leucemia aguda: medicamento A: 6-mercaptopurina e B: placebo (controle).

Estamos interessados em testar:
 $H_0: \theta = 1/2$ e $H_1: \theta \neq 1/2$.

Adotamos um planejamento sequencial para a determinação do instante de parada, isto é, os dados foram incorporados e analisados à medida que eram obtidos até obter evidência suficiente a favor de uma das hipóteses. Uma análise Bayesiana deste ensaio clínico envolve cálculos de probabilidades posteriores.

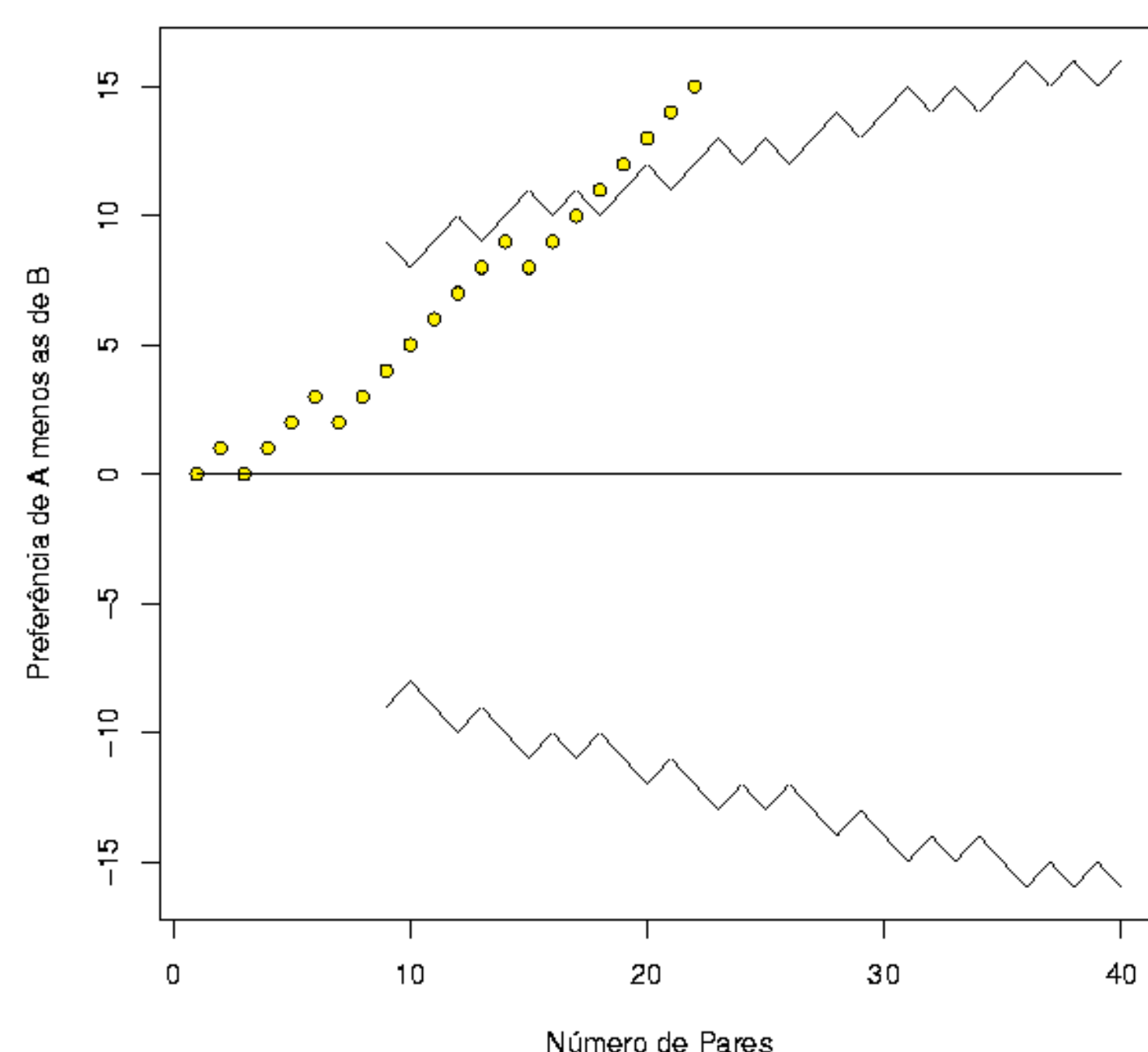


Figura 1: Projeto sequencial do ensaio clínico comparativo.

Na Tabela 1, comparamos diversas estatísticas para a amostra de $n=21$ pares observados. A probabilidade de $\theta=1/2$ é determinada assumindo como distribuição priori para θ uma distribuição Uniforme(0,1) com massa pontual $Pr(\theta)=1/2$ em $\theta=1/2$.

Metodologia

Ao longo do trabalho, analisamos os fundamentos envolvidos em Inferência Bayesiana, como interpretação da priori, função de verossimilhança, distribuição posterior, suficiência, teoria da decisão, fator de Bayes, entre outros.

Nosso objetivo era aplicar as metodologias compatíveis com o Princípio da Verossimilhança no teste de uma hipótese precisa dentro do contexto de ensaios clínicos

$$\begin{cases} H_0: \theta = \theta_0 \\ H_1: \theta = \theta_1 \end{cases}$$

Foram analisados os dados de um estudo assumindo tamanho de amostra pré-fixado e planejamento sequencial de acordo com diversos critérios de parada.

Conclusões

No exemplo apresentado comparamos os resultados obtidos pelos Métodos Clássico e Bayesiano quanto à determinação do tamanho da amostra.

A análise bayesiana não depende de aspectos do planejamento do experimento, mas da opinião a priori do médico a respeito da eficácia dos tratamentos. Os dados atualizam esta informação, confirmando ou não, a opinião inicial do médico.

Neste exemplo, a análise Bayesiana consegue concluir o experimento antes da análise clássica com tamanho de amostra pré-fixado. Mostrando que a análise Bayesiana é realmente mais flexível.

Par	Tratamento com melhor desempenho	$n_a - n_b$	p-valor Bilateral	Probabilidade de $\theta = 1/2$	Probabilidade Atual de "B" ser melhor
1	A	1	1,0000	0,5000	0,2500
2	B	0	1,0000	0,6000	0,5000
3	A	1	1,0000	0,6000	0,3100
4	A	2	0,6300	0,5600	0,1900
5	A	3	0,3800	0,4800	0,1100
6	B	2	0,6900	0,6200	0,2300
7	A	3	0,4500	0,5800	0,1400
8	A	4	0,2900	0,5000	0,0900
9	A	5	0,1800	0,4100	0,0550
10	A	6	0,1100	0,3300	0,0330
11	A	7	0,0650	0,2400	0,0190
12	A	8	0,0390	0,1700	0,0110
13	A	9	0,0220	0,1200	0,0065
14	B	8	0,0570	0,2500	0,0180
15	A	9	0,0350	0,1800	0,0110
16	A	10	0,0210	0,1300	0,0064
17	A	11	0,0130	0,0850	0,0038
18	A	12	0,0075	0,0560	0,0022
19	A	13	0,0044	0,0340	0,0013
20	A	14	0,0026	0,0220	0,0008
21	A	15	0,0015	0,0140	0,0005

Tabela 1: Análise do ensaio sequencial.

Na Tabela 2, apresentamos as probabilidades atualizadas de que o medicamento B seja melhor, adotando para θ distribuições prioris Beta(a,b), para alguns valores de a e b.

Par	Tratamento Preferível	$n_a - n_b$	Probabilidades Atualizadas				
			Beta(3,1)	Beta(4,2)	Beta(2,2)	Beta(1,3)	Beta(2,3)
1	A	1	0,0625	0,1094	0,3125	0,6875	0,5000
2	B	0	0,1875	0,2266	0,5000	0,8125	0,6563
3	A	1	0,1094	0,1445	0,3437	0,6563	0,5000
4	A	2	0,0625	0,0898	0,2266	0,5000	0,3632
5	A	3	0,0352	0,0547	0,1445	0,3632	0,2539
6	B	2	0,0898	0,1132	0,2539	0,5000	0,3769
7	A	3	0,0547	0,0730	0,1718	0,3769	0,2743
8	A	4	0,0327	0,0462	0,1132	0,2743	0,1921
9	A	5	0,0193	0,0295	0,0730	0,1921	0,1321
10	A	6	0,0113	0,0185	0,0462	0,1321	0,0893
11	A	7	0,0065	0,0116	0,0295	0,0893	0,0596
12	A	8	0,0042	0,0072	0,0185	0,0596	0,0394
13	A	9	0,0025	0,0044	0,0116	0,0394	0,0258
14	B	8	0,0072	0,0109	0,0258	0,0719	0,0492
15	A	9	0,0044	0,0070	0,0168	0,0492	0,0334
16	A	10	0,0027	0,0044	0,0109	0,0334	0,0225
17	A	11	0,0017	0,0028	0,0070	0,0225	0,0151
18	A	12	0,0010	0,0018	0,0044	0,0151	0,0100
19	A	13	0,0006	0,0011	0,0028	0,0100	0,0066
20	A	14	0,0004	0,0007	0,0018	0,0066	0,0043
21	A	15	0,0002	0,0004	0,0011	0,0043	0,0028

Tabela 2: Probabilidades atualizadas de que o medicamento B seja melhor para outras prioris.

Podemos apresentar a aplicação anterior com outras regras de parada. Para a nossa aplicação, definimos as hipóteses:

$$H_0: \theta = 0,5 \text{ e } H_1: \theta = 0,6.$$

Dada a Tabela de perdas:

	H_0 é verdadeiro		H_1 é verdadeiro
	K_0	K_1	
Não Rejeitar H_0	0	K_0	
Rejeitar H_0	K_1	0	

conseguimos fazer os limites de decisão fixando $K_0=1$ e definindo, $K_1=1$ (curva em linha contínua) e $K_1=4$ (curva em linha tracejada)

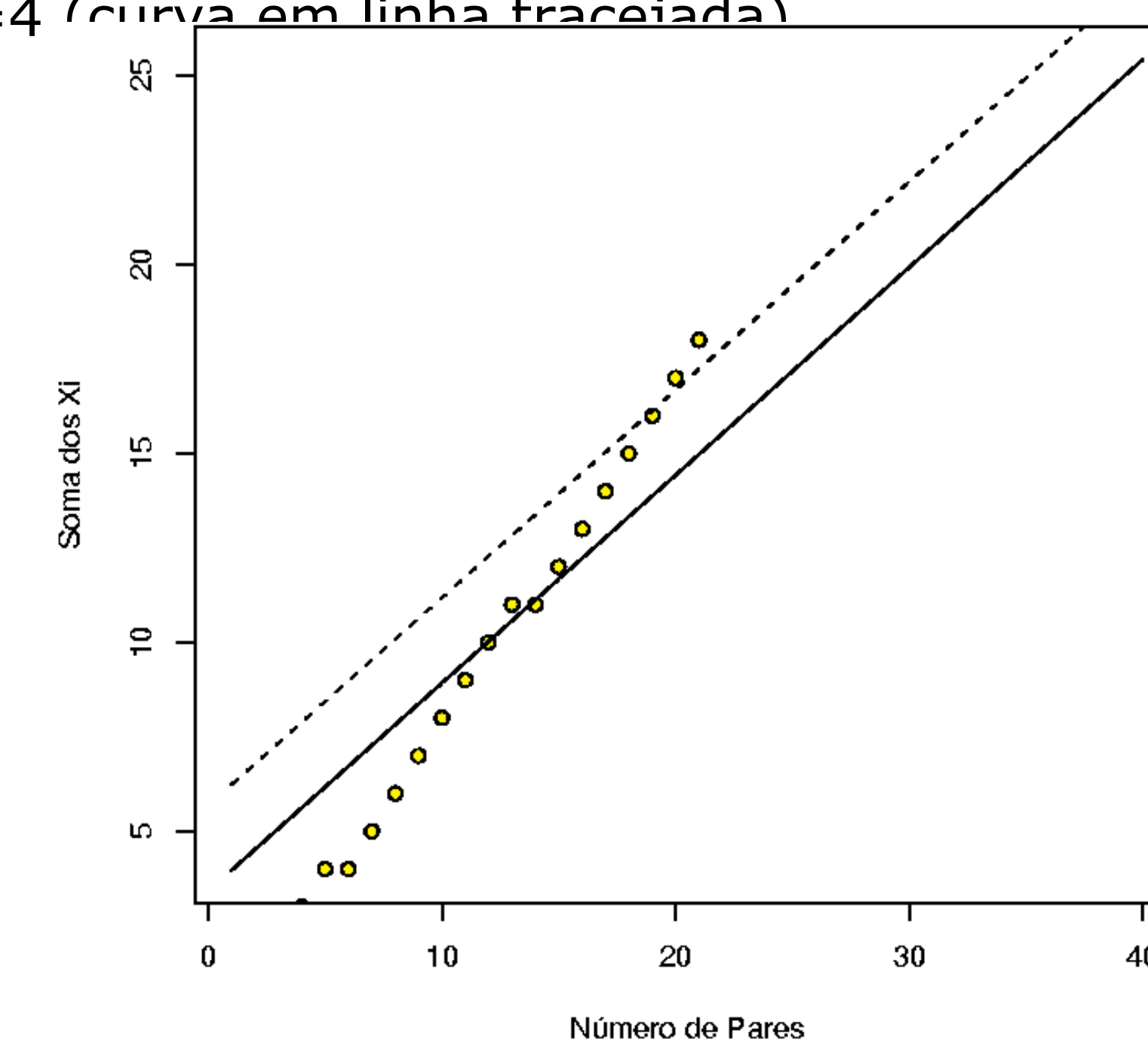


Figura 2: Gráfico com outros limites de decisão.

Principais Referências

- [1] Berry, Donald A.(1987) *Interim Analysis in Clinical Trials: The Role of the Likelihood Principle*. The American Statistician, Vol.41, Nº2, p.117-122.
- [2] Inoue, Lurdes Y.T.(1995) *Desenvolvimento e Implicações do Princípio da Verossimilhança*.