Il protocollo di studio e l'analisi dei dati

Fabio Parazzini

Nessun esperimento è mai completamente fallito: può sempre servire da esempio negativo.

(A. Bloch, "La Legge di Murphy")

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Scopo	determinare le dosi massime	screening dell'attività clinica	confronto con la terapia standard
Obbiettivo	Tossicità	risposta	sopravvivenza guarigione
Numero di pazienti	5-15 o più	15-30 o più	50-5000 o più
Durata	Settimane	mesi	anni(?)
Randomizzazione	no	talvolta	Sempre
Multicentricità	no	talvolta	spesso

POPOLAZIONE CAMPIONE

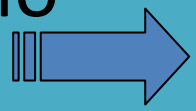
Obbiettivo: una stima di efficacia

Criteri di validità interna (scientifica)

Criteri di validità esterna (generalizzabilità)

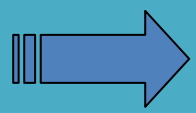
Gli aspetti critici di uno studio

- Il disegno dello studio
- L’analisi dei dati



Validità i*nterna*

- La generalizzabilità



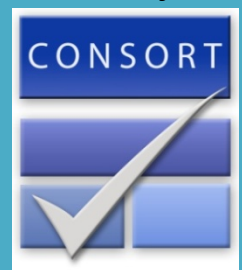
Validità *esterna*

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

- **Title and abstract**
- 1a Identification as a randomised trial in the title
- 1b Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)
- **Introduction**
- 2a Scientific background and explanation of rationale
- 2b Specific objectives or hypotheses
- **Methods**
- Trial design
- 3a Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
- 3b Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
- Participants
- 4a Eligibility criteria for participants
- 4b Settings and locations where the data were collected
- Interventions
- 5 The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
- Outcomes
- 6a Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
- 6b Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
- Sample size
- 7a How sample size was determined
- 7b When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
- Randomisation:
- Sequence generation
- 8a Method used to generate the random allocation sequence
- 8b Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
- Allocation concealment mechanism
- 9 Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence
- 10 Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants,
- Blinding
- 11a If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
- 11b If relevant, description of the similarity of interventions
- Statistical methods
- 12aStatistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
- 12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses
- **Results**
- 13a For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome
- 13b For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons
- 14a Dates defining the periods of recruitment and follow-up
- 14b Why the trial ended or was stopped
- 15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group
- 16 For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups
- 17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)
- 17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended
- 18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory
- 19 All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)
- **Discussion**
- 20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses
- 21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings
- 22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence
- **Other information**
- 23 Registration number and name of trial registry
- 24 Where the full trial protocol can be accessed, if available
- 25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders

Trial design

- 3a Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio
- 3b Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons
- Participants
- 4a Eligibility criteria for participants
- 4b Settings and locations where the data were collected
- Interventions
- 5 The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered
- Outcomes
- 6a Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
- 6b Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons
- Sample size
- 7a How sample size was determined
- 7b When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines
- Randomisation:Sequence generation
- 8a Method used to generate the random allocation sequence
- 8b Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)
- Allocation concealment mechanism
- 9 Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence
- 10 Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants,
- Blinding
- 11a If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how
- 11b If relevant, description of the similarity of interventions
- Statistical methods
- 12aStatistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes
- 12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses



I punti critici della sperimentazione

Disegno

Il gruppo di controllo

La randomizzazione

Le tecniche di mascheramento

La scelta dell'end point

Analisi

La analisi per intenzione al trattamento

Le analisi per sottogruppi

Per valutare l'efficacia di un trattamento dobbiamo sapere che cosa sarebbe successo se quella terapia non fosse stata somministrata.

Diventa quindi critica la scelta di un gruppo di controllo.

Disegno dello studio: *Possibili gruppi di controllo*

- (nessuno)
- controlli storici (controlli interni)
- controlli non randomizzati concorrenti
- controlli randomizzati

Possibili gruppi di controllo: *nessuno*

- Lecito solo in condizioni in cui non ci si può attendere nessun successo senza terapia

- In tutte le altre condizioni si tende ad attribuire al trattamento successi che si sarebbero osservati in ogni caso

Possibili gruppi di controllo: *controlli storici*

- La definizione della malattia può cambiare
- I criteri di riferimento dei pazienti possono cambiare
- La definizione di successo può cambiare
- La raccolta dati è in generale più precisa nelle pazienti osservate durante lo studio che nei controlli storici
- L'assistenza complessiva può cambiare

“When the Okies left Oklaoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states”.

William Penn Adair Rogers
4/11/1879 – 15/08/1935

The Will Rogers phenomenon

Controlli storici

Il fenomeno dello shift tra stadi.

Un esempio: la stadiazione del ca ovarico

Una più attenta stadiazione porta a classificare tra gli stadi III° pazienti precedentemente classificate come II°.

Di conseguenza:

- gli stadi III saranno “in media” meno gravi
- gli stadi II saranno “in media” meno gravi

Così si avrà un miglioramento artificioso della prognosi in tutti gli stadi in assenza di un miglioramento complessivo.

Possibili gruppi di controllo:

Controlli non randomizzati concorrenti

L'assegnazione al trattamento non è casuale, ma decisa dal clinico.

Ciò può portare ad una assegnazione selettiva dei casi più favorevoli ad un trattamento.

Ad esempio interventi più radicali possono essere ottenuti più comunemente nei pazienti più "semplici" anche se con la stessa diagnosi.

Più in generale tutti questi disegni sono soggetti ad importanti sbilanciamenti nei fattori prognostici.

Possibili gruppi di controllo:

controlli randomizzati

In uno studio clinico controllato obiettivo della randomizzazione è:

- raggiungere una situazione in cui, in assenza del fattore studiato, la probabilità di "successo" dei gruppi di pazienti confrontati dovrebbe essere identica, dato il tendenziale bilanciamento dei fattori prognostici assicurato dalla randomizzazione
- evitare la possibilità da parte del medico sperimentatore di attribuire selettivamente un paziente ad un trattamento od ad un altro.

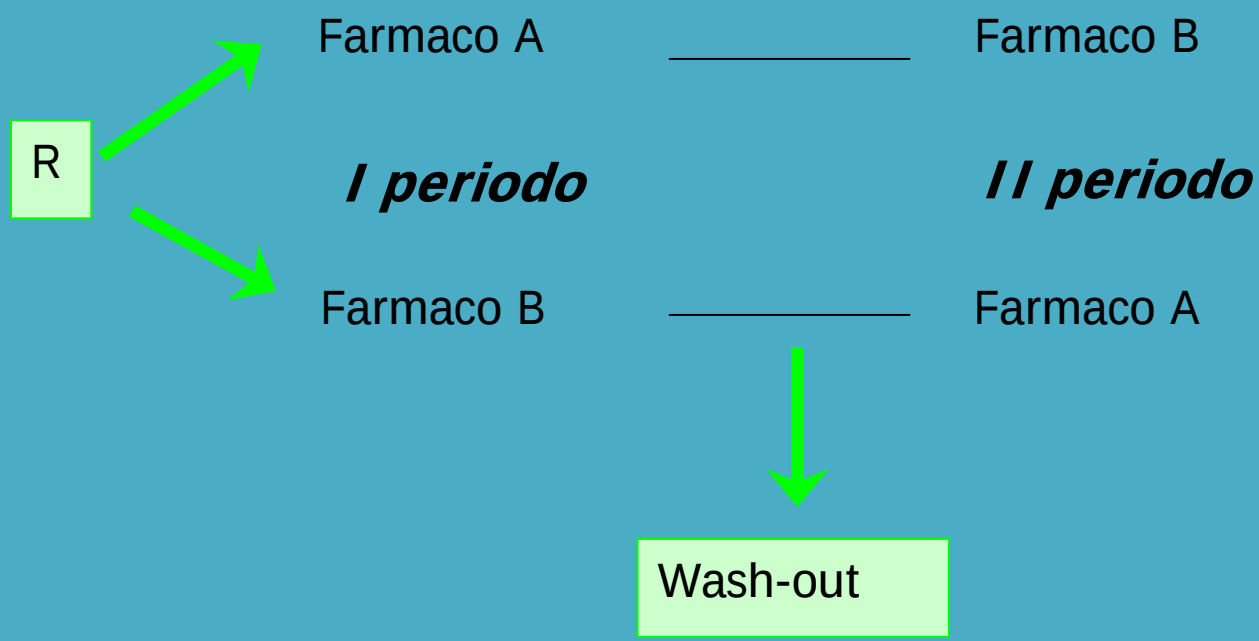
Come randomizzare

- Randomizzazione stratificata
- Confronti intrapaziente:
  - simultanei
  - disegni cross-over
- Disegni fattoriali
- Randomizzazione asimmetrica

Figura 13 - Confronto sullo stesso paziente di due trattamenti dell'alopecia areata. La parte del cuoio capelluto da assegnare al trattamento deve venire scelta in modo randomizzato.
Una controindicazione sta nel rischio di contaminazione fra le parti della testa.

Disegno cross-over

Il disegno cross –over a due periodi

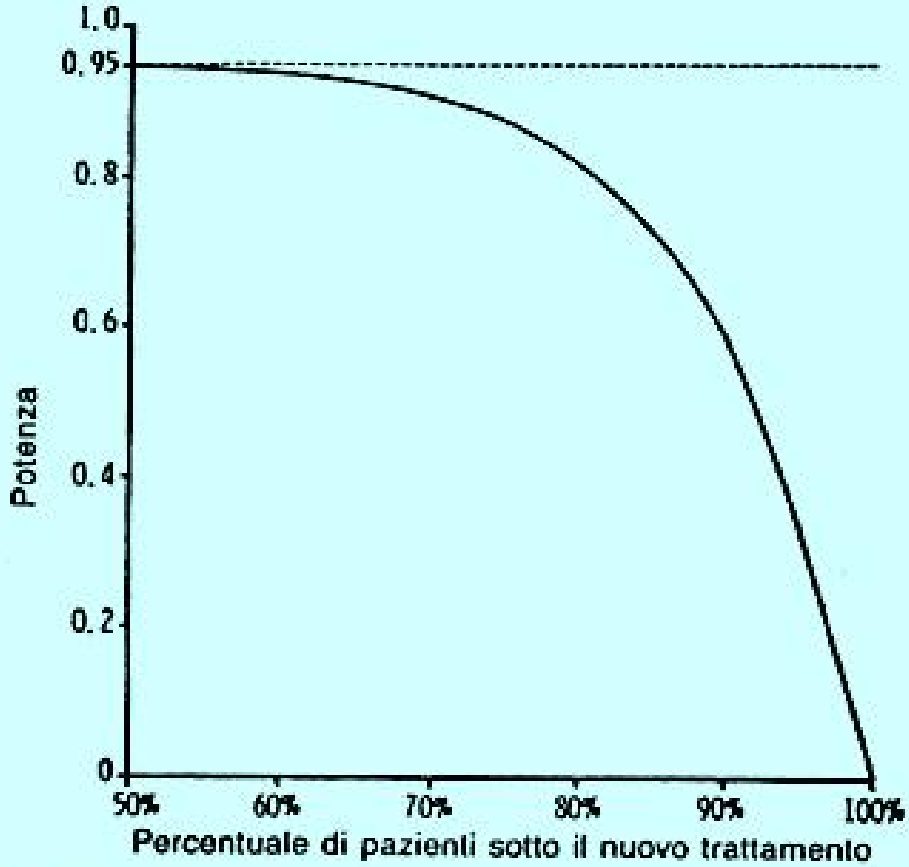


Il disegno fattoriale

	Trattamento medico sì	Trattamento medico no	Totale
Tratt chirurgico Sì	n	n	2n
Tratt Chirugico No	n	n	2n
Totale	2n	2n	

Randomizzazione asimmetrica

- Utile se si deve sperimentare un nuovo farmaco (effetti collaterali)
- Diminuisce il potere dello studio (in modo limitato per rapporto 1:2 o 1:3 ad esempio a parità di numero di pazienti con una randomizzazione 1:1 e 1:2 gli errori di I e II tipo passano rispettivamente da 0.05 e 0.5 a 0.075 e 0.55).



Riduzione della potenza di una ricerca man mano che aumenta la percentuale di pazienti sotto il nuovo trattamento

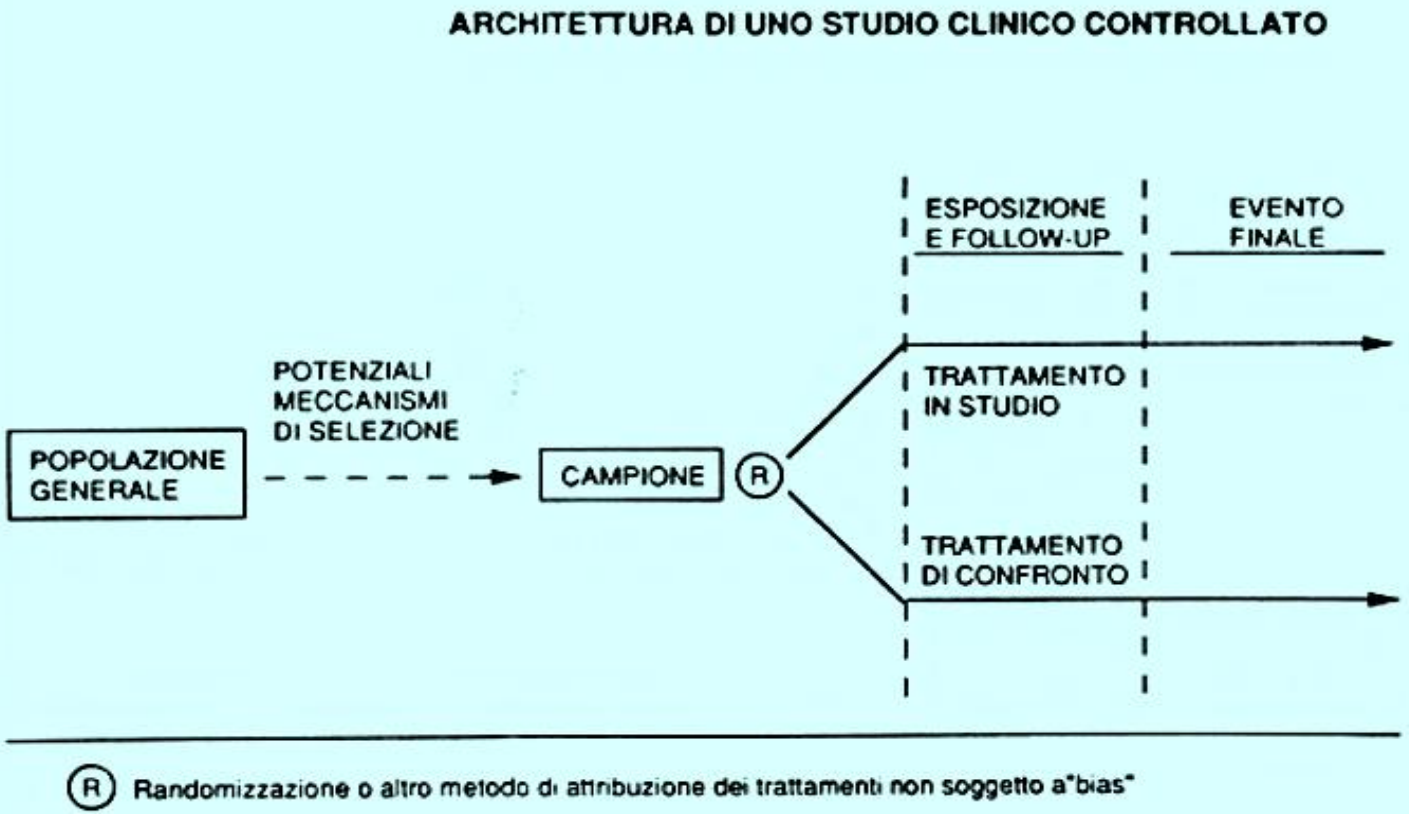


Figura 12 - Architettura degli studi clinici controllati.

Il disegno sperimentale della ricerca clinica controllata

Obiettivo	Comparabilità dei pazienti trattati e dei "controlli"
Mezzi	<u>All'inizio dello studio:</u> ➔ Randomizzazione <u>Durante lo studio:</u> ➔ Cecità (singola, doppia), placebo.

Blinding

- 11a If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how

- 11b If relevant, description of the similarity of interventions

Comparabilità degli effetti

- Occorre garantire la comparabilità rispetto alle somministrazioni e la sicurezza che sia proprio il farmaco e non altro a provocare il risultato.

Quando progettiamo uno studio clinico controllato dobbiamo domandarci:

E’ il gruppo di controllo ben scelto?

La domanda dello studio è realmente la domanda clinica rilevante?

End point

- 6a Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed
- 6b Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons

Generalizzabilità/validità esterna

la scelta degli end-points più convincenti per il ricercatore (e per il paziente) riguardo all'efficacia e ai rischi di un intervento.

Possibili esempi di end-point

- Colonizzazione batterica
- Infezioni polmonari
- Mortalità in reparto per infezioni
- Mortalità in reparto complessiva
- Durata della degenza

Un esempio

Implicazioni della scelta dell'end point sul disegno e su alcuni aspetti riguardanti la qualità dello studio

End-point		
Scopo:	Polmonite Effetto di un intervento sul suo target specifico	Mortalità Effetto di un intervento sul target generale
Def. Op.:	+ difficile	+ facile
Crit. Elig.:	+ stretti	+ ampi
Analisi:	+ complicata	+ semplice
Val. Int.:	Minore	Maggiore
Val. Est.:	Minore	Maggiore

Statistical methods

- 12a Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes

- 12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses

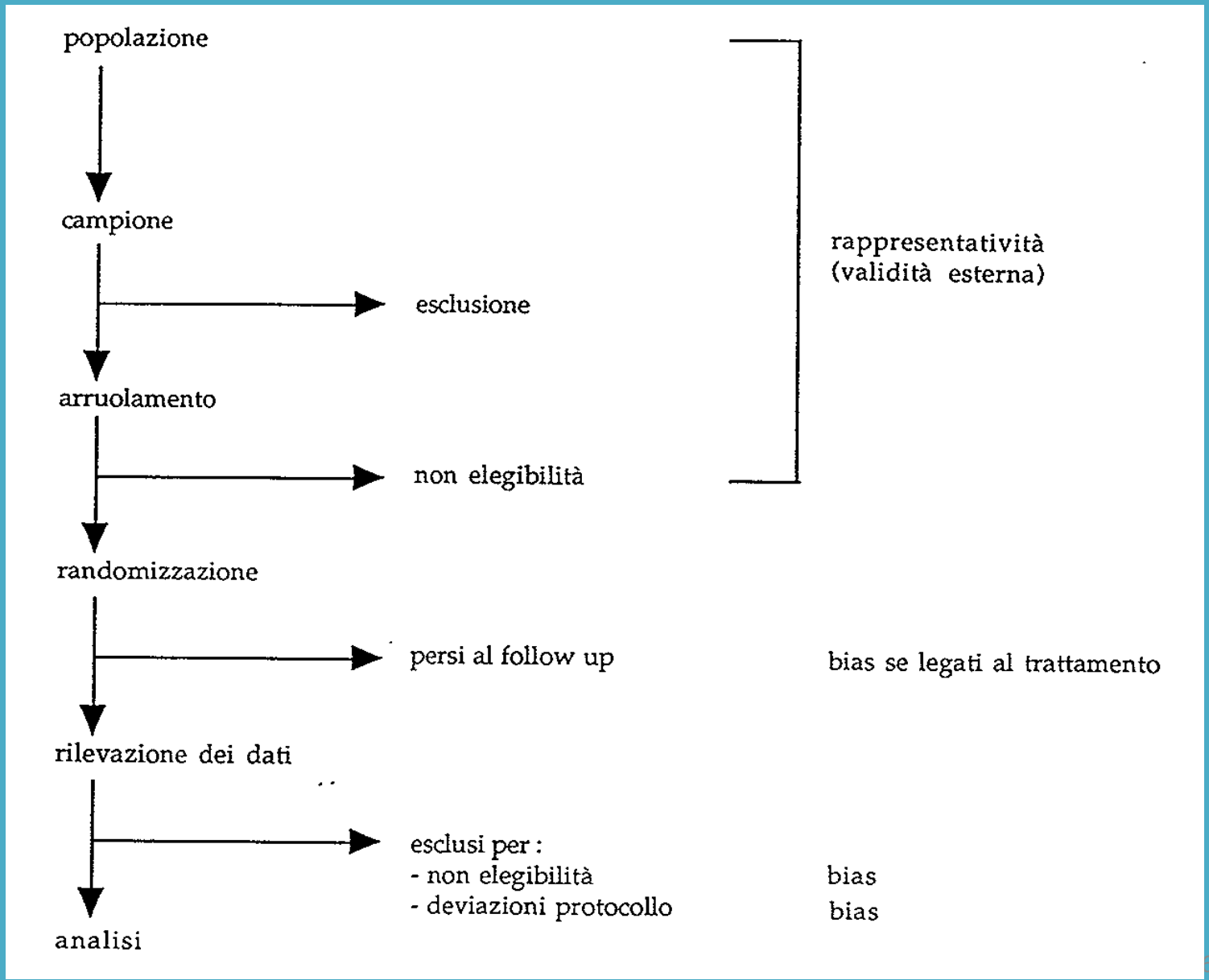
Pigmalione:

Amici miei : Ometterò l'algebra.

Acis:

Dio sia lodato!

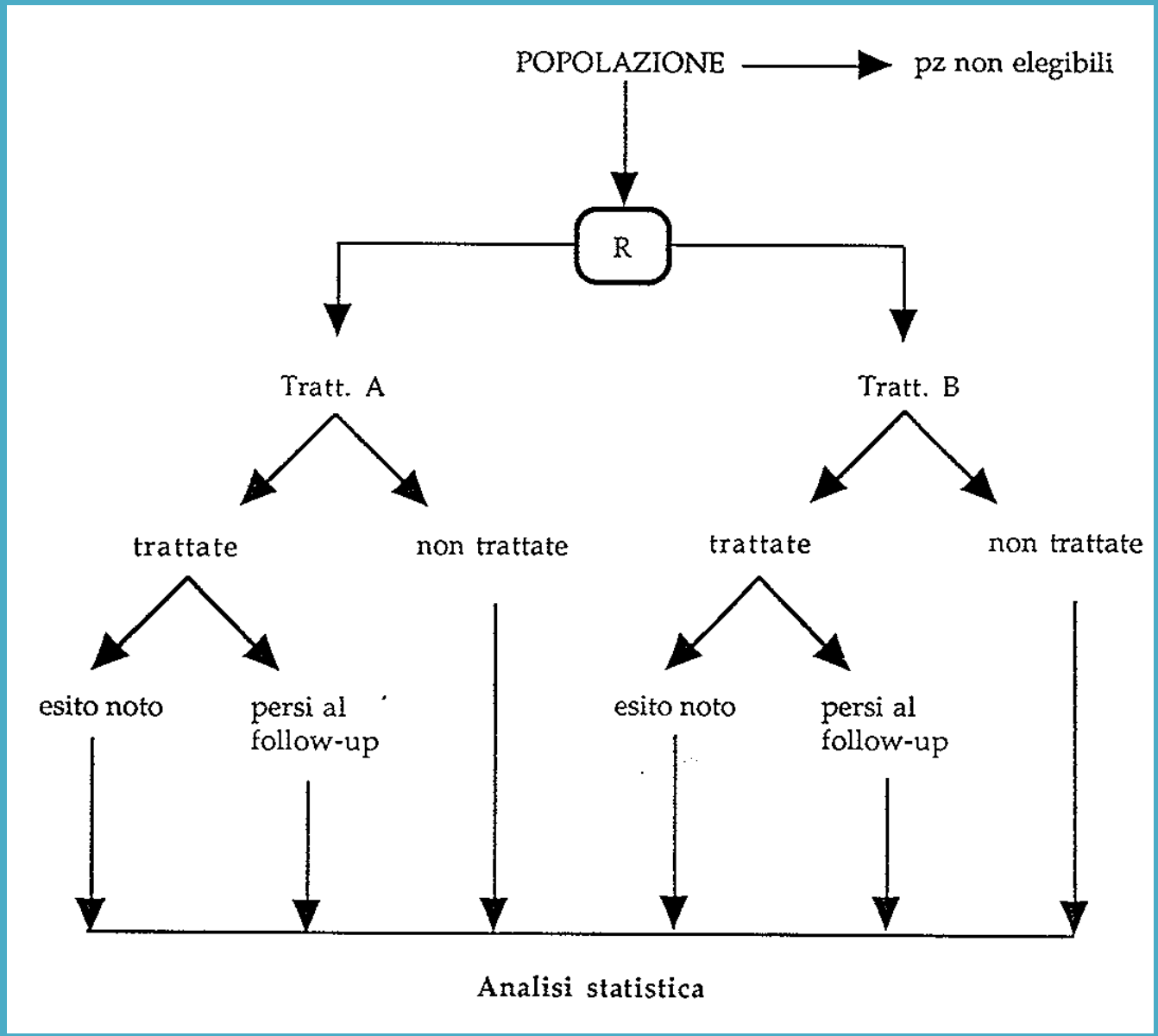
George B Shaw: Ritorno a Matusalemme


popolazione
campione
esclusione
arruolamento
non elegibilità
randomizzazione
persi al follow up
rilevazione dei dati
esclusi per :
- non elegibilità
- deviazioni protocollo
analisi
rappresentatività
(validità esterna)
bias se legati al trattamento
bias
bias

Due aspetti critici dell'analisi

- L'analisi per intenzione al trattamento

- I test multipli o analisi per sottogruppi


POPOLAZIONE
pz non elegibili
R
Tratt. A
Tratt. B
trattate
non trattate
trattate
non trattate
esito noto
persi al follow-up
esito noto
persi al follow-up
Analisi statistica

Tests ripetuti di significatività sui dati che si accumulano

N. di tests ripetuti al livello del 5%	Livello globale di significatività*
1	0,05
2	0,08
3	0,11
4	0,13
5	0,14
10	0,19
20	0,25
50	0,32
100	0,37
1000	0,53
∞	1,0

* Per due trattamenti, una risposta normale con varianza nota ed analisi equispaziate sebbene i risultati siano grossolanamente simili per altri tipi di dati.

Livello* nominale di significatività richiesto per tests ripetuti di significatività a due code con un livello globale di significatività $\alpha = 0{,}05$ o 0,01 a vari valori di N, numero massimo di tests

N	$\alpha = 0{,}05$	$\alpha = 0{,}01$
2	0,029	0,0056
3	0,022	0,0041
4	0,018	0,0033
5	0,016	0,0028
10	0,0106	0,0018
15	0,0086	0,0015
20	0,0075	0,0013

* Questi livelli nominali sono esattamente veri per una risposta normalmente distribuita con varianza nota, ma sono anche una buona approssimazione per molti altri tipi di dati (vedi Pocock 1977a).

Analisi per sottogruppi ed interazioni

- interazioni quantitative sono frequenti, mai da sottolineare
- interazioni qualitative sono da interpretare (ma non da sovrainterpretare)
- mai concentrarsi su sottogruppi in assenza di ipotesi biologiche a priori

Analisi dei dati

Criterio qualitativo	⇨	significatività statistica
Criterio quantitativo	⇨	rilevanza clinica *(rischio relativo, limiti di confidenza)*