

 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**
2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ **Presentazione delle “idee di ricerca”**
- ✓ **Scelta condivisa (?) delle idee da sviluppare in forma di sinossi di protocollo**
- ✓ **Formazione dei tavoli di lavoro (per affinità di interesse?)**



Svolgimento dei lavori per *step* successivi (elementi base):

- **presentazione frontale**
- **lavoro di gruppo su template word**
- **presentazione in plenaria**


SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA
 2024 - 10ª EDIZIONE
 FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024
 NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
 Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:
 ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
 APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
 ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
 ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
 SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

Titolo	
Fattibilità e Rilevanza	F.I.N.E.R. Premessa e stato dell'arte
Obiettivi	Obiettivo Primario Obiettivi Secondari
Disegno di studio	Tipologia di studio (disegni specifici) Scelta dell'eventuale braccio di controllo Studi di superiorità e di non-inferiorità
Procedure di assegnazione	Randomizzazione, blocking, concealment, mascheramento, stratificazione
Endpoints	Variabile di outcome Indicatore di effetto
Criteri di Selezione	Criteri di inclusione ed esclusione: restrittivi Vs inclusivi
Protocollo diagnostico-terapeutico	Protocollo diagnostico Protocollo terapeutico
Dimensionamento campionario	Indicatore di riferimento (braccio di controllo) per l'outcome primario Delta di interesse clinico (superiorità / non-inferiorità) Dimensione degli errori statistici Procedure di controllo della molteplicità Eventuali misure di imputazione dati mancanti

 **SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA**
2024 - 10ª EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo

PREPARAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI RICERCA CLINICA

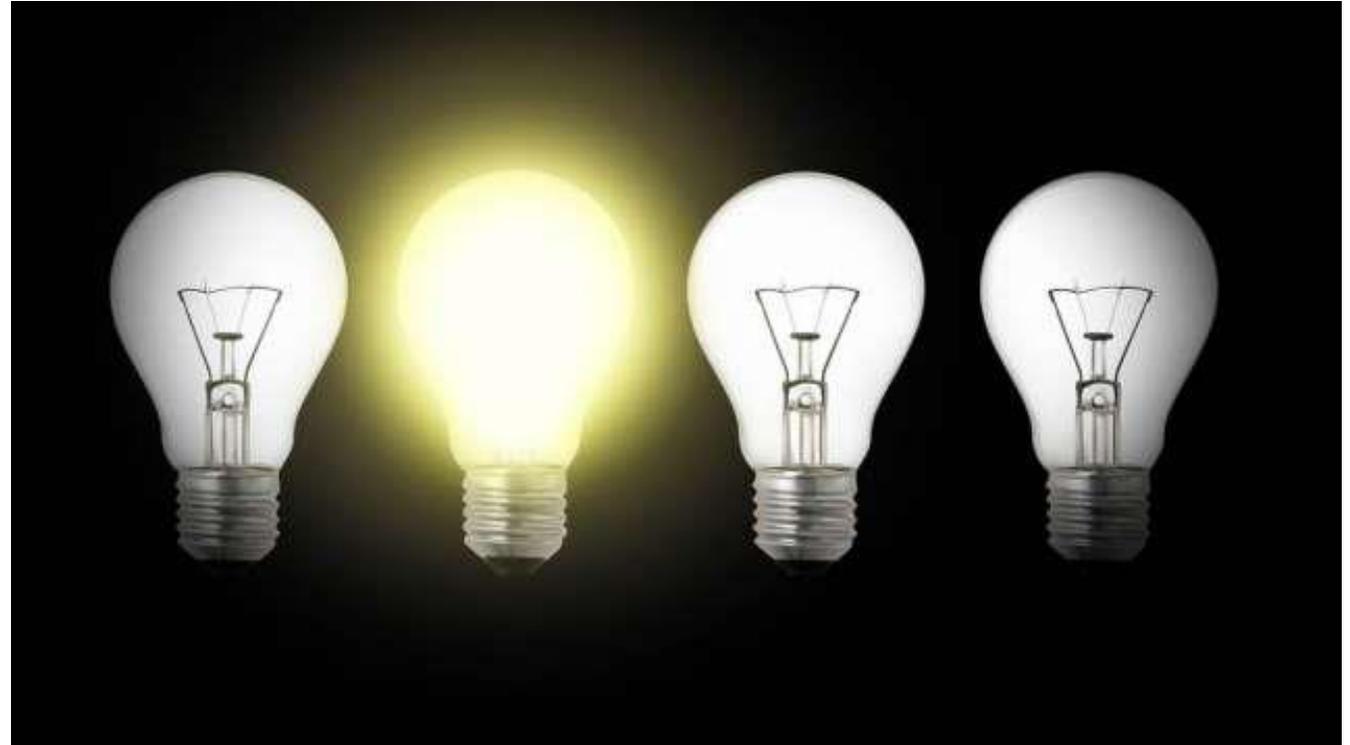
VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

Presentazione delle “idee di ricerca”...



Formazione dei tavoli di lavoro...

OK, siamo pronti per cominciare!



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

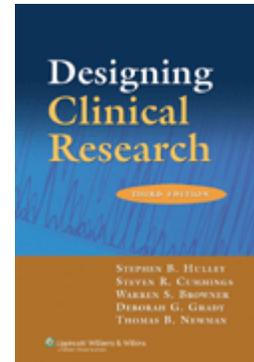
ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ **Fattibilità e Rilevanza**
- ✓ **Obiettivi**
- ✓ **Disegno di studio**
- ✓ **Procedure di assegnazione**
- ✓ **Endpoints**
- ✓ **Criteri di Selezione**
- ✓ **Protocollo diagnostico terapeutico**
- ✓ **Dimensionamento Campionario**

FATTORI DA CONSIDERARE SULL'OPPORTUNITA' DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

- **Gravità dell'affezione.**
- **Efficacia (?) delle terapie disponibili.**
- **Tossicità (*scomodità*) delle terapie disponibili rispetto a quelle alternative.**
- **Presumibile superiorità delle terapie sperimentali.**

FATTORI DA CONSIDERARE SULL'OPPORTUNITA' DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA



- **Gravità dell'affezione.**
- **Efficacia (rispetto al placebo).**
- **Tossicità e rischi per i partecipanti.**
- **Disponibilità di alternative terapeutiche.**
- **Presumibile beneficio per i partecipanti.**
- **Presumibile beneficio per la conoscenza.**

Il criterio FINER

- Feasible = "fattibile"
- Interesting = "interessante" (per il ricercatore)
- Novel = "nuova"
- Ethical = "etica"
- Relevant = "rilevante" (per la conoscenza)

The FINER Criteria for Research Questions

F Feasible

I Interesting

N Novel

E Ethical

R Relevant

**Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB.
Designing Clinical Research, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins:
Philadelphia, 2007.**

Premessa e stato dell'arte (1)

- **Frequenza e prognosi della malattia oggetto di sperimentazione**
 - ✓ **breve inquadramento della rilevanza epidemiologica e clinica della problematica**
- **Efficacia e tollerabilità dei trattamenti disponibili**
 - ✓ **revisione completa, aggiornata e obiettiva delle possibili opzioni terapeutiche**

Premessa e stato dell'arte (2)

- **Caratteristiche del trattamento in sperimentazione**
 - ✓ **revisione completa delle conoscenze disponibili sul farmaco/trattamento in studio e sui farmaci/trattamenti analoghi**
- **Razionale, obiettivi generali e giustificazione della sperimentazione proposta**



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ **Obiettivi**
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento
Campionario

Scopi Specifici (Obiettivi)

- **Scopo (obiettivo) Primario**

- ✓ quesito cui gli sperimentatori sono più interessati a rispondere, e al quale lo studio vuole dare una risposta;
- ✓ lo scopo primario determina il disegno dello studio e le dimensioni del campione

- **Scopi (obiettivi) Secondari**

- ✓ altri quesiti di interesse, in qualche modo correlati al quesito primario

The 'clinical question' should specify the types of population (participants), types of interventions (and comparisons), and the types of outcomes that are of interest.

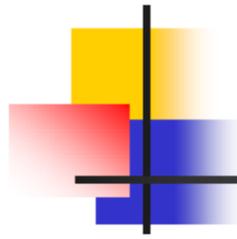
The acronym PICO (**P**articipants, **I**nterventions, **C**omparisons and **O**utcomes) helps to serve as a reminder of these.

P • **Population**
Used to first develop the health care question

I • **Intervention**

C • **Comparison**
Used to determine if the evidence found directly answers the health care question

O • **Outcomes**



Hypotheses and Objectives

- KISS – keep it simple, stupid
- Too many objectives compromise a trial
 - A single hypothesis and a few secondary hypotheses
 - Can't study everything
- If you can't power an endpoint, it shouldn't be a primary or secondary objective





SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



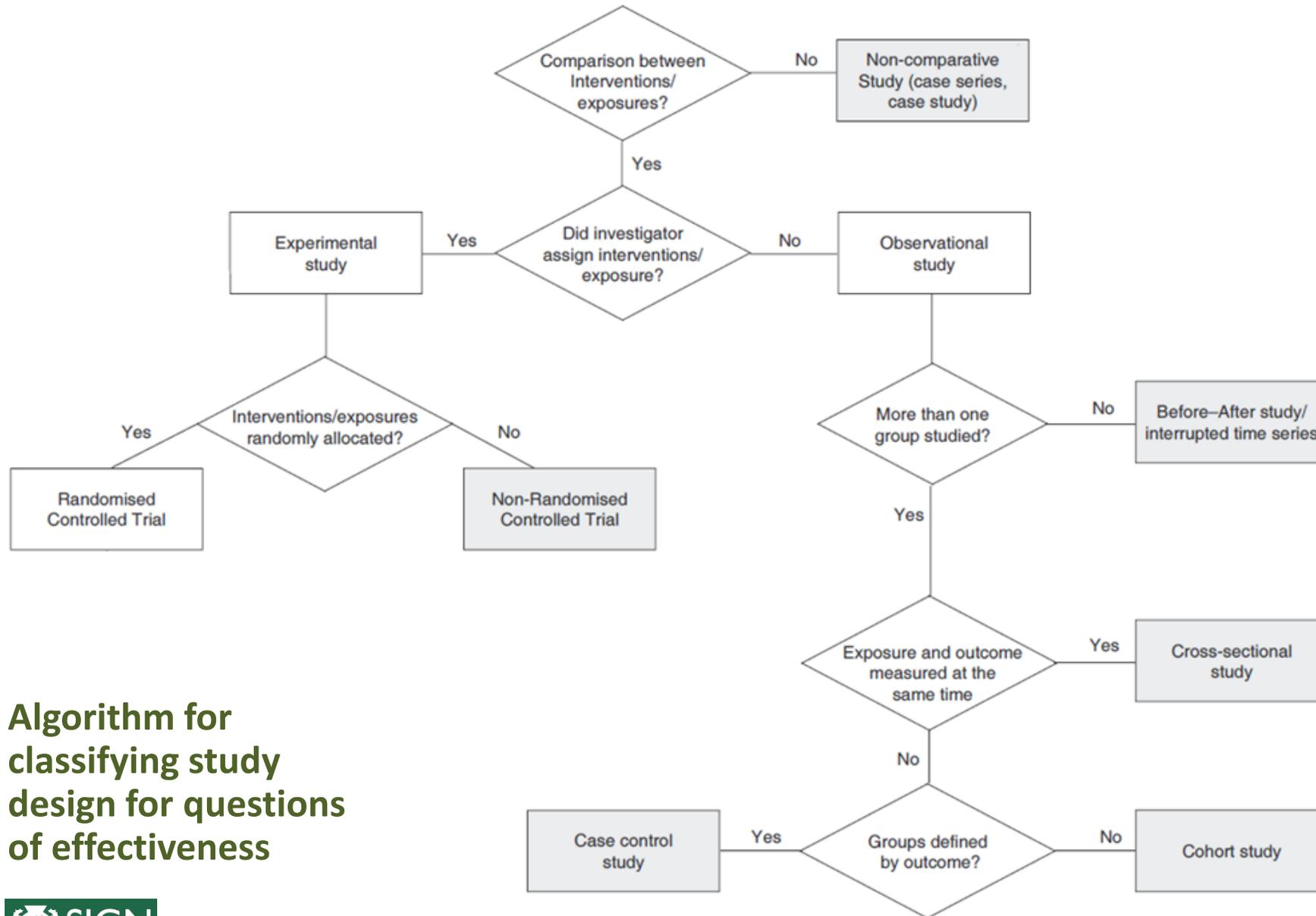
VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

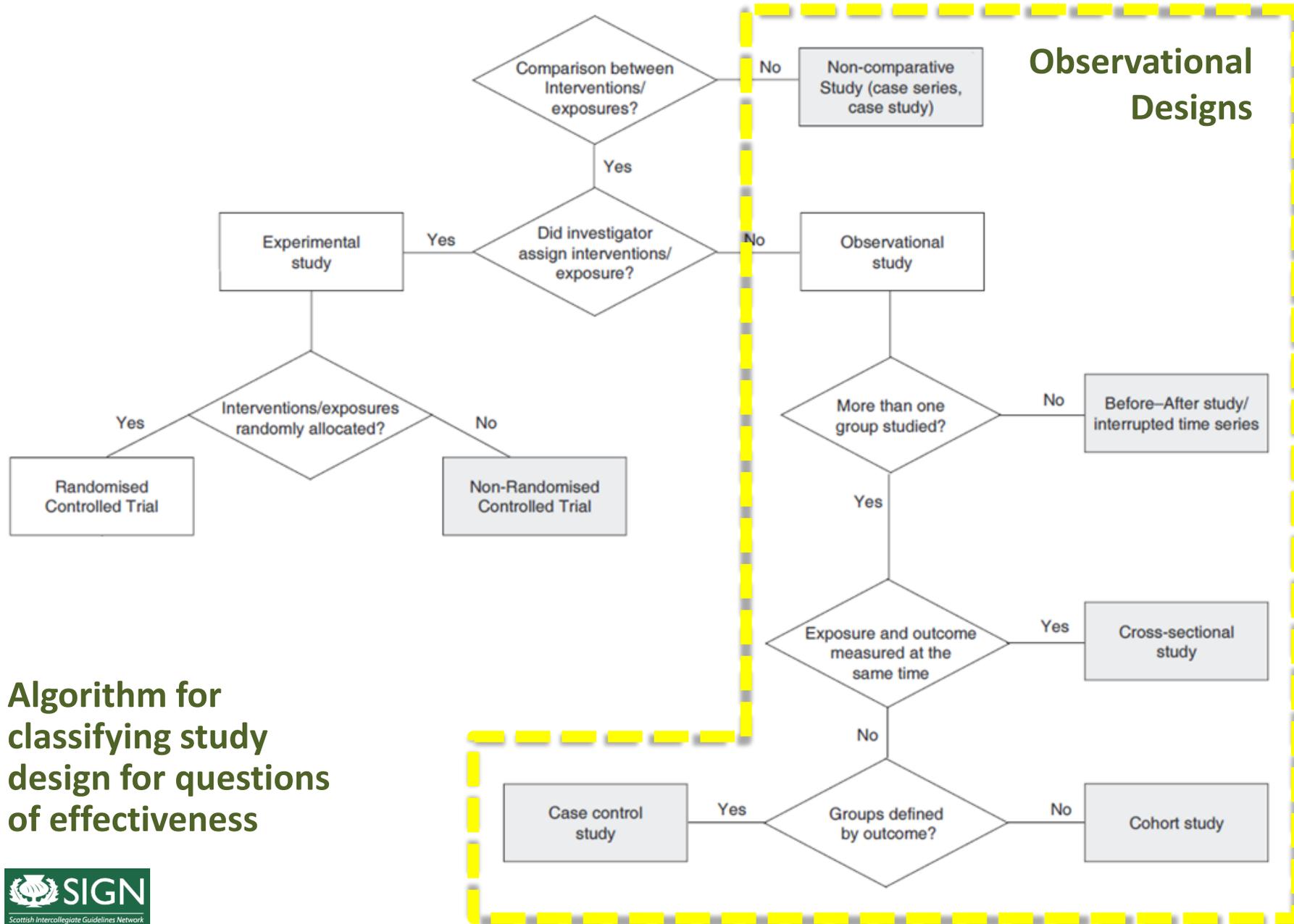
Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ **Disegno di studio**
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento
Campionario



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

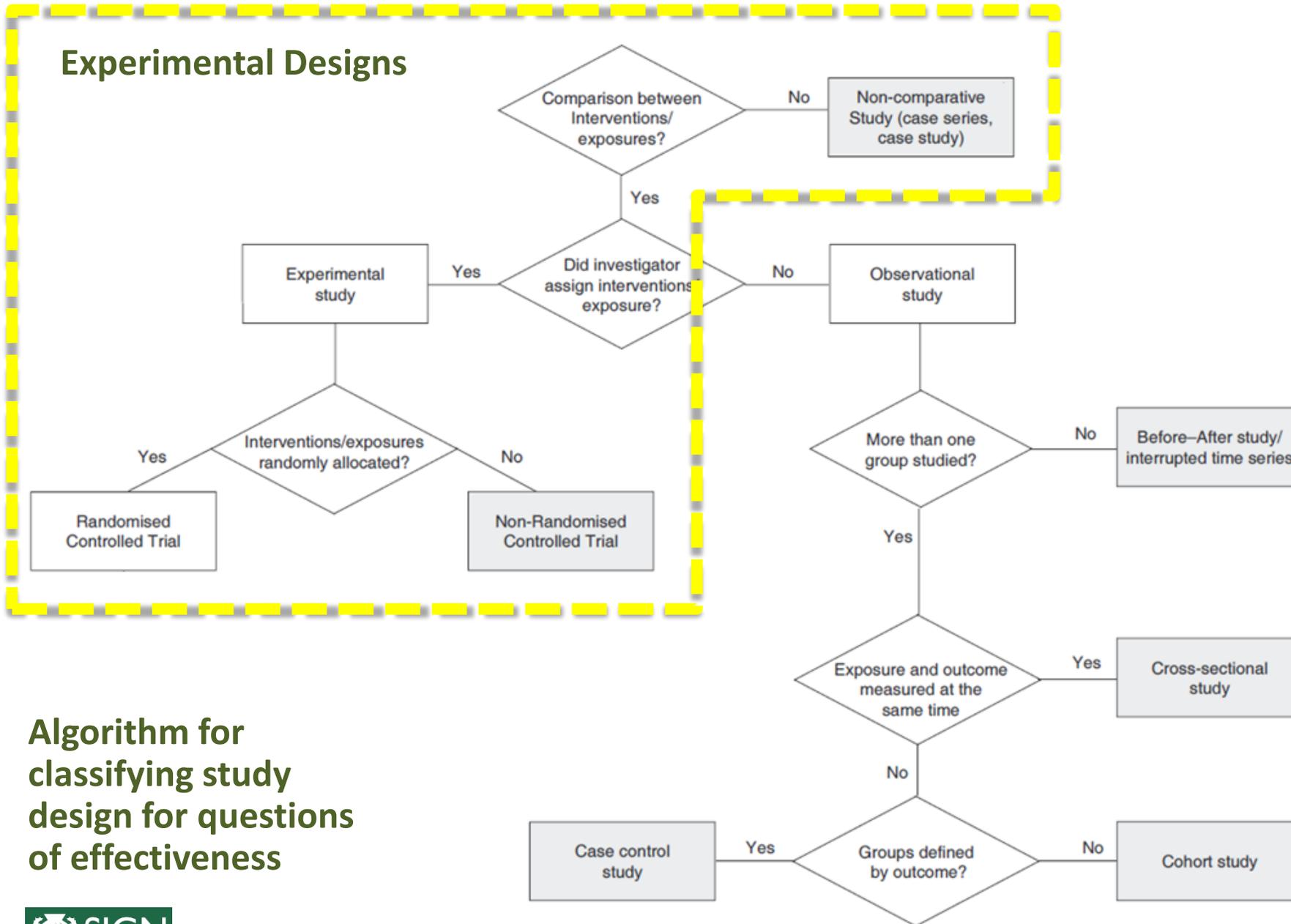


Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

OBSERVATIONAL STUDY: A DEFINITION

An observational study draws inferences from a sample to a population where the independent variable is **not under the control** of the researcher.

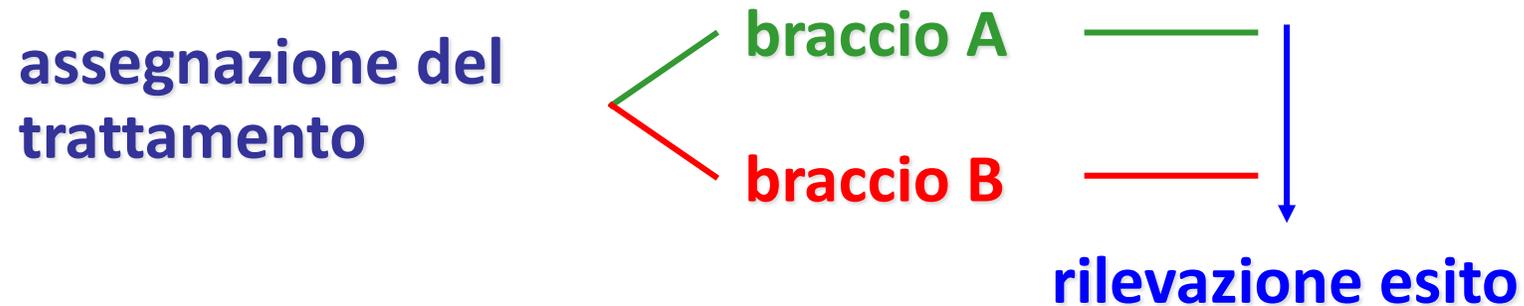
The term observational study covers a wide range of study designs, a common feature of which is that they are noninterventive, in the sense that the **study protocol does not determine the precise features of any therapy** given to the participants in the study.



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

DISEGNO A BRACCI PARALLELI

Assegnazione del paziente a un gruppo di trattamento, al quale si appartiene per l'intera durata dello studio:



DISEGNO FATTORIALE

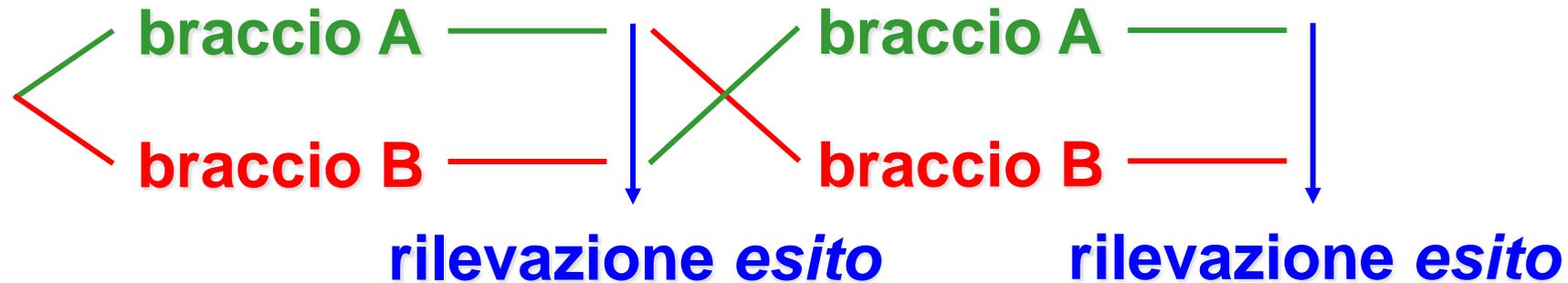


Valuta l'efficacia di A

Prerequisito: non interazione tra gli effetti degli interventi ("righe Vs colonne")

DISEGNO CROSSOVER

Ciascun paziente riceve entrambi i trattamenti oggetto di sperimentazione clinica (*within patient vs between patient*):



Viene “sottratta” dal confronto dei trattamenti l’ influenza delle caratteristiche del paziente, le quali possono influire sulla misura di *outcome* → dimensione campionaria minore rispetto a uno studio a bracci paralleli.

Choice of Control Group

- The selection of an appropriate control group is a critical decision which **impacts on the scientific validity and ethical acceptability** of a clinical investigation.
- The proper control group allows for discrimination between patient outcomes caused by the test treatment, and outcomes caused by other factors such as the natural progression of the disease, observer or patient expectations, or other treatments.



Obiettivi di uno studio comparativo

Si ritiene che il trattamento in esame
“A” abbia le potenzialità per
migliorare il trattamento standard
“B” almeno di una **quantità Δ**

**studio di
superiorità**

**A > B di una
quantità Δ
di interesse
clinico**

studio di
non inferiorità

A < B non oltre
una quantità M
di rilevanza
clinica

Vista la **migliore tollerabilità** del trattamento in esame “A”, si è disposti ad accettarne una eventuale minore efficacia rispetto al trattamento standard “B” purché questa non vada oltre un **marginale M**

studio di
superiorità

$A > B$ di una
quantità Δ
di interesse
clinico

studio di
non inferiorità

$A < B$ non oltre
una quantità **M**
di rilevanza
clinica





SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ **Procedure di assegnazione**
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento
Campionario

RANDOMIZZAZIONE

Assegnazione casuale dei pazienti al gruppo sperimentale o di controllo, al fine di assicurare che tutti i fattori prognostici - noti e sconosciuti - si distribuiscano omogeneamente nei due gruppi.

Tutti i requisiti della randomizzazione hanno lo scopo di assicurare che il **processo con cui vengono creati i due gruppi a confronto segua le leggi del caso**, e che **nessun fattore possa interferire** con la sua casualità.

Lachin, 2000

RANDOMIZATION COMPONENTS

Item	Descriptor
Sequence generation	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification)
Allocation concealment	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned
Implementation	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups

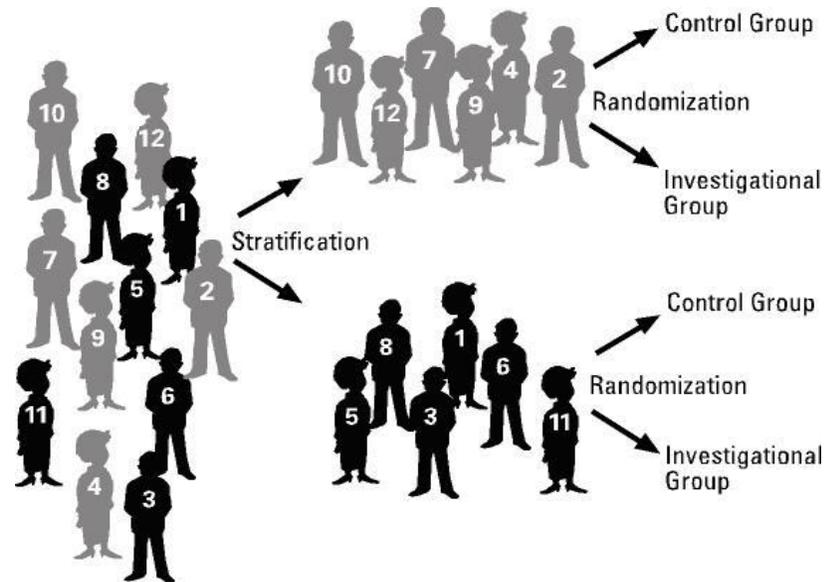
RANDOMIZZAZIONE A BLOCCHI

- La sequenza totale delle assegnazioni previste viene divisa in un certo numero di blocchi successivi.
- Il blocco rappresenta un gruppo di assegnazioni all'interno del quale vi è bilanciamento nel numero di pazienti assegnati ai due trattamenti, in modo da rispettare il rapporto di assegnazione previsto.
- I blocchi dovrebbero essere di dimensione variabile, in dipendenza dalle dimensioni campionarie e dal numero di strati)
 - es. blocco di 4: ABAB
 - es. blocco di 6: ABABAB
 - es. blocco di 8: ABABABAB

RANDOMIZZAZIONE STRATIFICATA

Allestimento di liste di randomizzazione separate per una o più caratteristiche pre-trattamento:

- ✓ misura atta a evitare sbilanciamenti fra i trattamenti a confronto per specifici fattori prognostici;
- ✓ possibili vantaggi di tipo gestionale e organizzativo (es. stratificazione per Centro);
- ✓ considerare solo fattori di stratificazione oggettivamente definibili.



MASCHERAMENTO (Blinding)

- Insieme delle procedure atte a prevenire distorsioni dovute al fatto che il Paziente, il Medico o il Valutatore sono a conoscenza del trattamento ricevuto dal Paziente:
 - *Paziente = singolo cieco*
 - *Paziente + Medico = doppio cieco*
 - *Paziente + Medico + Valutatore = triplo cieco*
- Necessità connessa agli obiettivi dello studio e al tipo di **variabile di effetto** utilizzata

MASCHERAMENTO (Blinding)

- Insieme del
distorsioni di
Medico o il
trattamento

– *Paziente =*

– *Paziente +*

– *Paziente + medico*

	<i>paziente</i>	<i>medico</i>	<i>valutatore</i>
Decesso (per ogni causa)	no	no	no
Decesso per causa specifica	no	no	si
Recidiva, progressione	no	no(?)	si
Risposta clinica	no (?)	no(?)	si
Risposta soggettiva	si	si	si
Dolore	si	si	si
Stato psichico	si	si	si

medico + valutatore = triplo cieco

- Necessità connessa agli obiettivi dello studio
e al tipo di **variabile di effetto** utilizzata

Dov'è il problema?







SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ **Endpoints**
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento
Campionario

ENDPOINT

- **Variabile la cui misura viene utilizzata per valutare gli effetti del trattamento.**
- **Rilevato attraverso uno strumento di rilevazione (oggettivo? standardizzato?)**
- **Identificato in base a:**
 - **scopo specifico dello studio;**
 - **storia naturale della malattia;**
 - **effetti prevedibili dei trattamenti.**

What makes a good endpoint?

Characteristic	Meaning
Relevant	Clinically important/useful
Quantifiable	Measured on an appropriate scale
Valid	Measures the intended effect
Objective	Interpreted the same by all observers
Reliable	Same effect yields consistent measurements
Sensitive	Responds to small changes in the effect
Specific	Unaffected by extraneous influences
Precise	Small variability
Other	Tradition, cost, time, missing data

S. Piantadosi (2005)
esmo.org

Regular Approval Basis – "Clinical Benefit"

- **Longer life**
- **Better life**
- **Established Surrogate for one of above**



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ **Criteri di Selezione**
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ Dimensionamento
Campionario

CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

Caratteristiche che identificano, con precisione e senza possibilità di dubbio, i pazienti che possono essere inseriti nella sperimentazione:

- ✓ devono comprendere informazioni disponibili con una certa facilità al momento dell' arruolamento;**
- ✓ devono essere comprensibili anche a persone che non hanno partecipato alla stesura del protocollo.**

Criteria Restrittivi Vs Inclusivi

- **Criteria di Selezione **RESTRITTIVI**:**
 - ✓ difficoltà a reclutare il numero di pazienti necessario e minore generalizzabilità dei risultati;
 - ✓ maggiore precisione delle valutazioni.
- **Criteria di Selezione **INCLUSIVI**:**
 - ✓ reclutamento più facile;
 - ✓ possibilità che l'efficacia della terapia venga oscurata da un'eccessiva variabilità della variabile di risposta.

STUDI “ESPPLICATIVI” Vs “APPLICATIVI”

	<i>studi esplicativi (explanatory)</i>	<i>studi applicativi (pragmatic)</i>
outcome	decorso clinico	esito
selezione	restrittiva	inclusiva
accertamenti	frequenti e specifici	come da pratica clinica
informazioni	molti dati da raccogliere	pochi dati da raccogliere
centri	uno / pochi	molti

ELEMENTI DA CONSIDERARE NELLA SCELTA DI UNO STUDIO MONO Vs MULTICENTRICO

- **Patologia in esame**
- **Scopo specifico dello studio**
- **Numero di pazienti necessari**
- **Tempo ragionevole in cui completare l'arruolamento**
- **Tipo di trattamento**
- **Procedure diagnostiche necessarie**
- **Strategia di selezione dei pazienti**

Fattibilità Vs Precisione

- **Ottenimento di una popolazione il più possibile omogenea:**
 - ✓ risultati della sperimentazione solo in parte influenzati dalla variabilità della popolazione in studio.
- **Riduzione delle restrizioni per l'inserimento dei pazienti in studio:**
 - ✓ poste le basi per la generalizzazione dei risultati.



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ **Protocollo diagnostico terapeutico**
- ✓ Dimensionamento
Campionario

Protocollo Diagnostico

- **Procedure di screening**
- **Determinazioni basali**
- **Procedure di follow-up**

Protocollo Terapeutico

- **Dettaglio dei trattamenti/procedure previsti**
- **Eventuali modificazioni di dose/schedule**



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

FORMAZIONE DI BASE (Core School) - B2 - 2° Modulo



VENERDÌ 16 - SABATO 17 FEBBRAIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Patrocini richiesti:

ALLEANZA CONTRO IL CANCRO - AICO - AIGOM - AIOM - AIRO
APS SENONETWORK ITALIA - ASSD - CIPOMO - FISM
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROPI - SIAPEC-IAP - SIF - SIPO - SIURO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA - UNIVERSITÀ DI VERONA

- ✓ Fattibilità e Rilevanza
- ✓ Obiettivi
- ✓ Disegno di studio
- ✓ Procedure di assegnazione
- ✓ Endpoints
- ✓ Criteri di Selezione
- ✓ Protocollo diagnostico terapeutico
- ✓ **Dimensionamento
Campionario**

DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

Punti caratterizzanti:

- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare

Superiorità Vs Non-inferiorità

La dimensione di Δ dipende da:

- ✓ tipo e fase della malattia in atto
- ✓ efficacia dei trattamenti disponibili
- ✓ caratteristiche del trattamento sperimentale

**studio di
superiorità**

**A > B di una
quantità Δ
di interesse
clinico**

**studio di
non inferiorità**

**A < B non oltre
una quantità M
di rilevanza
clinica**

DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

Punti caratterizzanti:

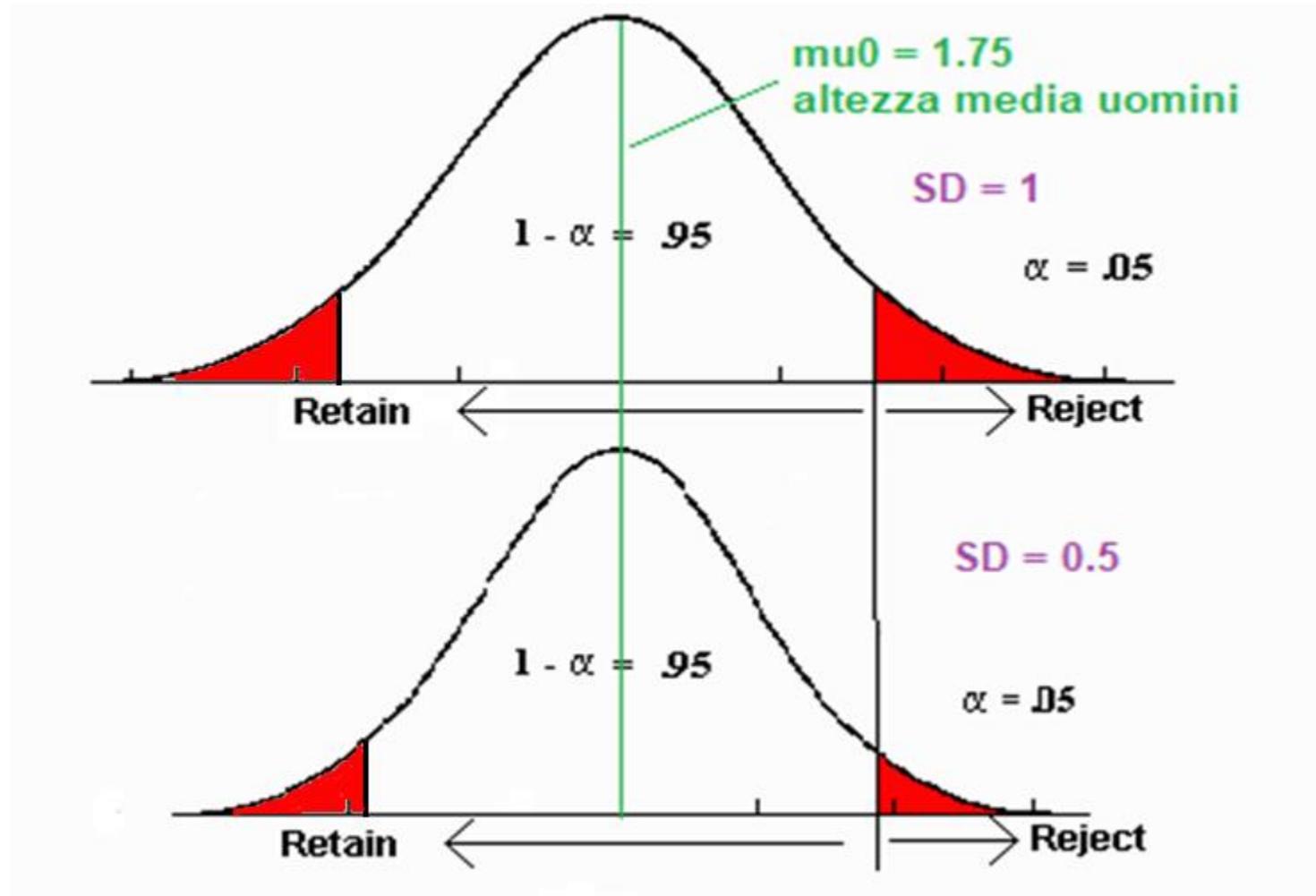
- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare
- ✓ **dimensione (accettabile) dell'errore di 1° tipo = livello di significatività statistica**
 - quando il valore di **p** risultante dal test di significatività è più piccolo del valore soglia (usualmente 5%), si considera lo studio positivo;
 - se il valore di **p** è maggiore del 5%, si considera lo studio negativo
 - **non ha niente a che vedere con l'importanza clinica dell'effetto osservato**
- ✓ **potenza statistica** (1 meno errore di 2° tipo) che si intende perseguire
 - usualmente fissata all'80%

DIMENSIONAMENTO CAMPIONARIO

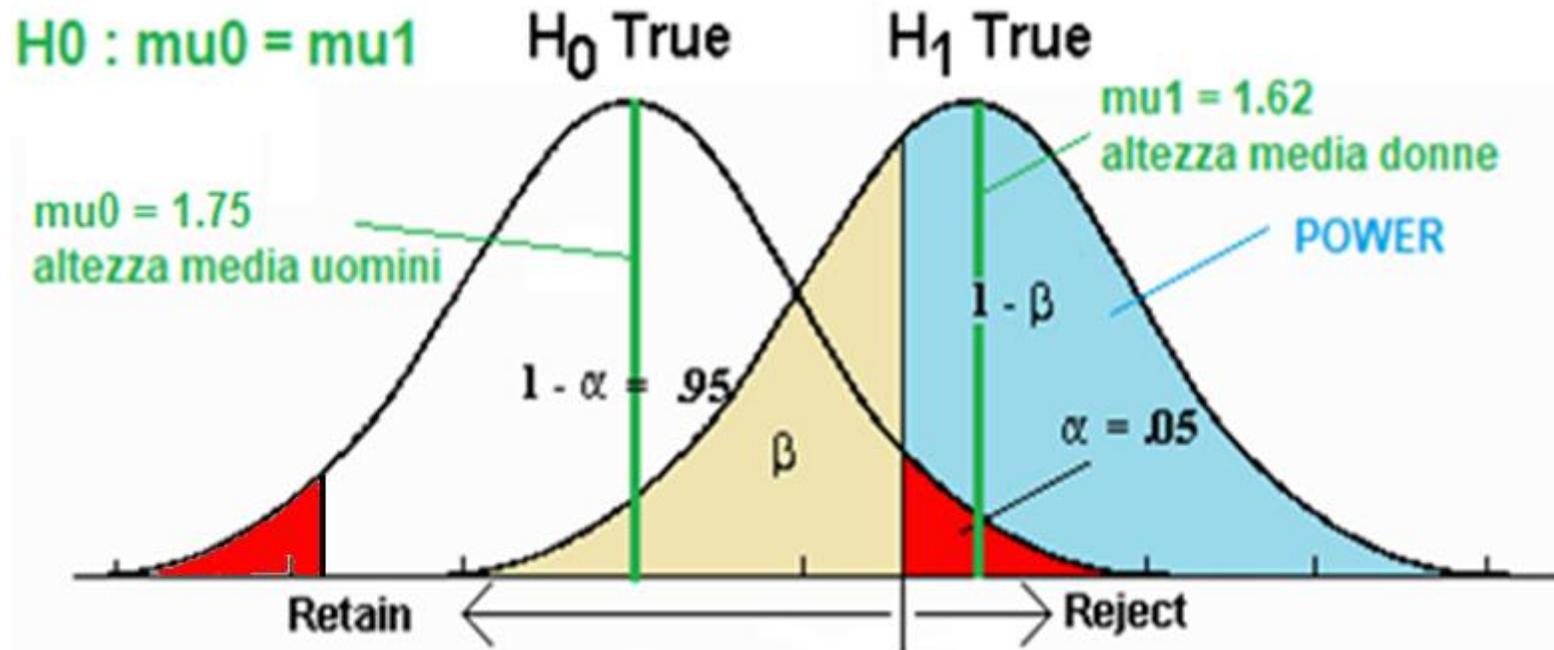
Punti caratterizzanti:

- ✓ definizione del **livello basale di efficacia** (stima dell'effetto nel gruppo di controllo)
- ✓ **beneficio minimo** di interesse clinico (a favore del trattamento sperimentale) che si intende dimostrare
- ✓ dimensione (accettabile) dell'errore di 1° tipo = **livello di significatività statistica**
 - quando il valore di p risultante dal test di significatività è più piccolo del valore soglia (usualmente 5%), si considera lo studio positivo;
 - se il valore di p è maggiore del 5%, si considera lo studio negativo
 - non ha niente a che vedere con l'importanza clinica dell'effetto osservato
- ✓ **potenza statistica** (1 meno errore di 2° tipo) che si intende perseguire
 - usualmente fissata all'80%

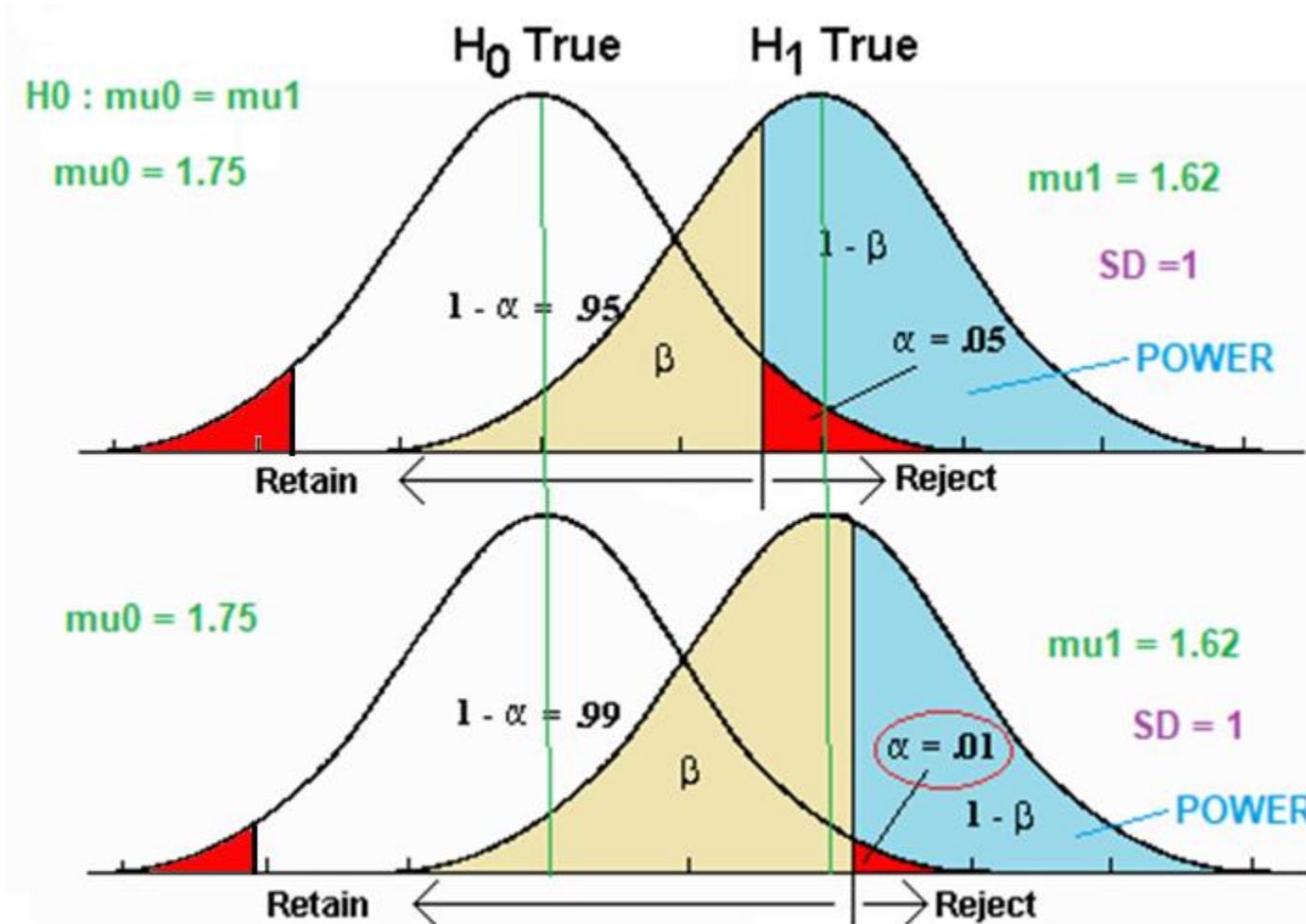
L'OUTCOME PRIMARIO E LA SUA DISTRIBUZIONE



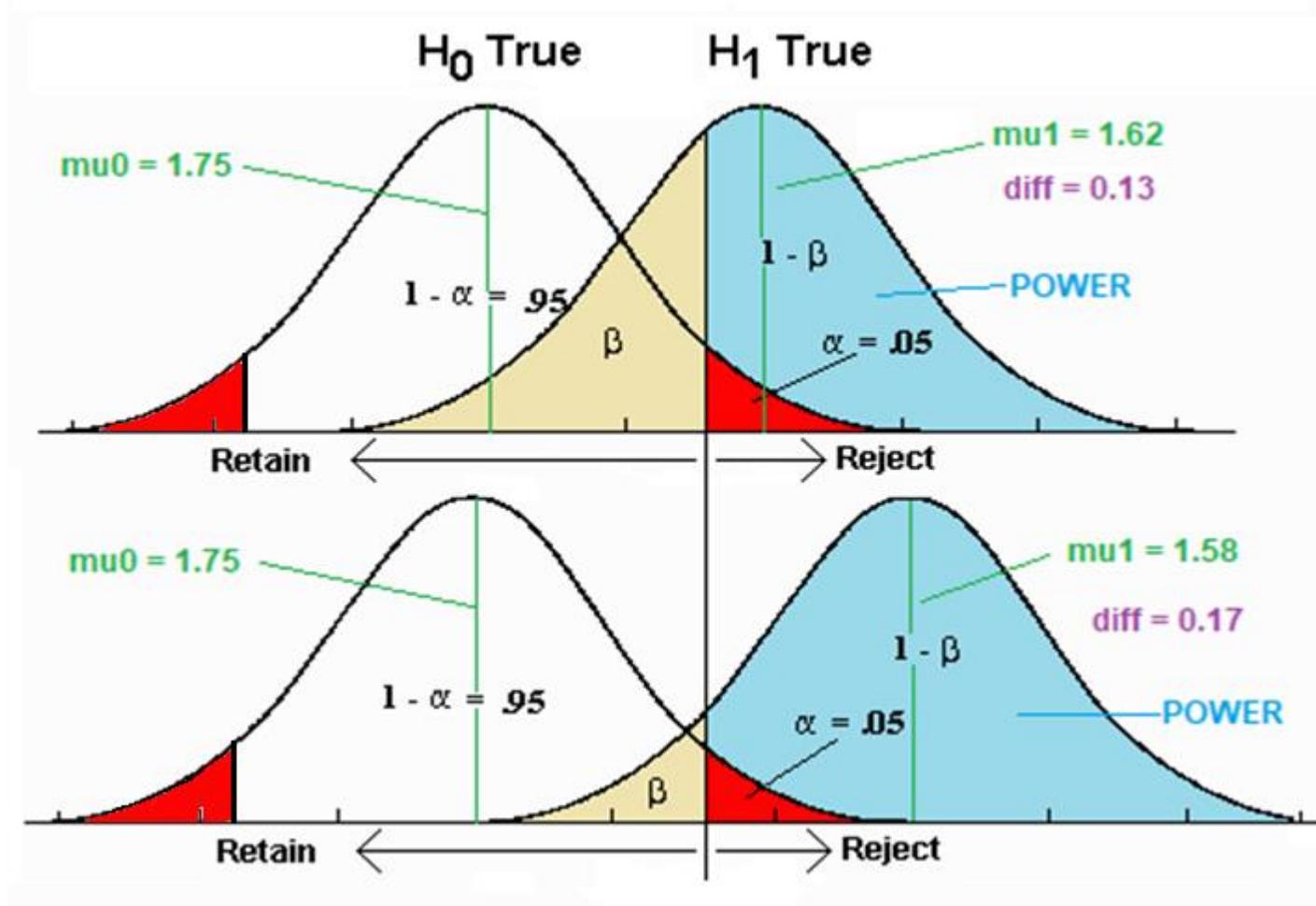
L'OUTCOME PRIMARIO E LA SUA DISTRIBUZIONE **NEI DUE GRUPPI**



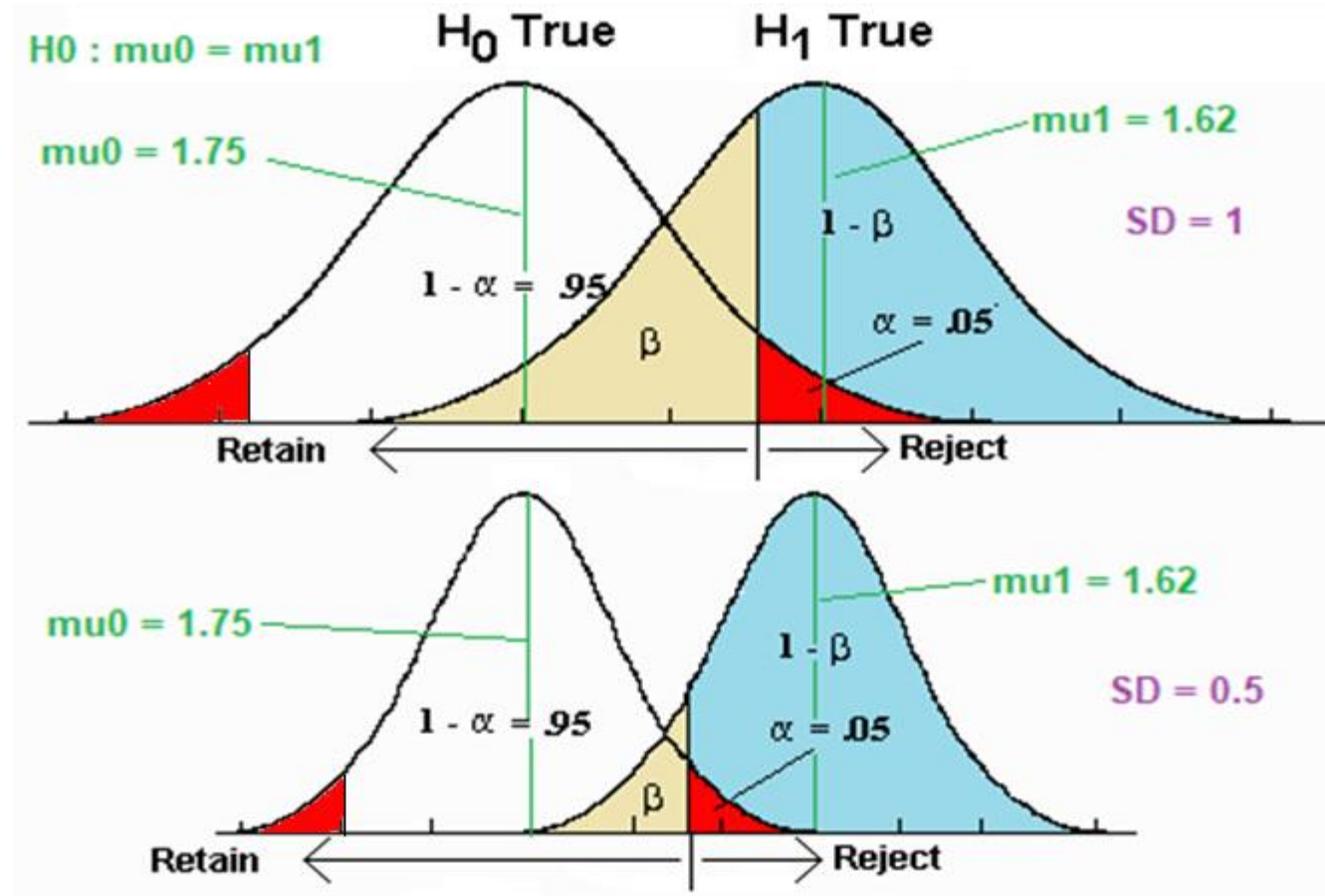
COME VARIA LA POTENZA AL VARIARE DELL'ERRORE DI PRIMO TIPO



COME VARIA LA POTENZA AL VARIARE DELLA DIFFERENZA ASSOLUTA



COME VARIA LA POTENZA AL VARIARE DELLA DEVIAZIONE STANDARD



Multiplicity is everywhere...

- In **subgroup analyses** (also when pre-specified)
- In **multiple endpoints** (this is why the primary endpoint must be pre-specified)
- In **interim analyses**
- In **reanalysis** of the same study

Misure per contenere la Multiplicity

- ***Alpha-split, alpha-spending***
ripartire (tra confronto primario e sottogruppi di interesse, oppure tra diversi endpoints) la probabilità convenzionale (5%) di risultato falsamente positivo
- ***Hierarchical approach***
 - stabilito preventivamente l'ordine in cui saranno effettuati i test statistici;
 - la sequenza di test si interromperà al primo risultato statisticamente NON significativo.

La non indipendenza e la non simultaneità dei test permetterà di contenere il rischio di risultato falsamente positivo entro il convenzionale 5%.

Multiplicity is everywhere...

- In **subgroup analyses** (also when pre-specified)
- In **multiple endpoints** (this is why the primary endpoint must be pre-specified)
- In **interim analyses**
- In **reanalysis** of the same study

Misure per contenere la Multiplicity

- *Alpha-split, alpha-spending*
ripartire (tra confronto primario e sottogruppi di interesse, oppure tra diversi endpoints) la probabilità convenzionale (5%) di risultato falsamente positivo
- **Hierarchical approach**
 - stabilito preventivamente l'ordine in cui saranno effettuati i test statistici;
 - la sequenza di test si interromperà al primo risultato statisticamente NON significativo.

La non indipendenza e la non simultaneità dei test permetterà di contenere il rischio di risultato falsamente positivo entro il convenzionale 5%.

IMPUTAZIONE DEI DATI MANCANTI

Sostituzione dei valori mancanti o errati di un dato record con alternative coerenti e plausibili ottenute dai dati stessi, da fonti esterne all'indagine effettuata o dalla combinazione di entrambi, in conformità a regole e metodi prestabiliti.

L'obiettivo è di ridurre le distorsioni introdotte dalla presenza di dati mancanti, ma in taluni casi vengono amplificate le distorsioni esistenti.

