

Analisi ad interim in studi clinici randomizzati

Laboratorio di Epidemiologia Clinica
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri



PESARO, 9 NOVEMBRE 2017

Come testare l'efficacia di un trattamento



Nuovo Trattamento



Come testare l'efficacia di un trattamento

Nuovo Trattamento



Controlli



Come testare l'efficacia di un trattamento



Nuovo Trattamento



Controlli



Il caso bilancia le caratteristiche dei pazienti

Se N abbastanza grande, allora i due gruppi saranno circa omogenei

Assegnamento casuale del trattamento



trattamento

controllo

Assegnamento casuale del trattamento



trattamento

controllo

non efficace



Assegnamento casuale del trattamento



trattamento

controllo

non efficace



efficace



Assegnamento casuale del trattamento



trattamento

controllo

non efficace



efficace



dannoso





Ipotesi

Forti ragioni per credere che il nuovo trattamento sia efficace



Ipotesi

Forti ragioni per credere che il nuovo trattamento sia efficace

Stato delle conoscenze

- Comunità Scientifica – **Equipoise**: non è possibile affermare la superiorità/inferiorità del trattamento
- Singolo Medico – **Uncertainty Principle**: il singolo medico è incerto sull'efficacia del trattamento al momento della prescrizione



Ipotesi

Forti ragioni per credere che il nuovo trattamento sia efficace

Stato delle conoscenze

- Comunità Scientifica – **Equipoise**: non è possibile affermare la superiorità/inferiorità del trattamento
- Singolo Medico – **Uncertainty Principle**: il singolo medico è incerto sull'efficacia del trattamento al momento della prescrizione

Eticità della randomizzazione

- È eticamente necessario randomizzare. La randomizzazione garantisce al paziente la probabilità maggiore di ricevere il trattamento migliore.



Ipotesi

Forti ragioni per credere che il nuovo trattamento sia efficace

Stato delle conoscenze

- Comunità Scientifica – **Equipoise**: non è possibile affermare la superiorità/inferiorità del trattamento
- Singolo Medico – **Uncertainty Principle**: il singolo medico è incerto sull'efficacia del trattamento al momento della prescrizione

Eticità della randomizzazione

- È eticamente necessario randomizzare. La randomizzazione garantisce al paziente la probabilità maggiore di ricevere il trattamento migliore.
- medici **convinti** che il trattamento sia efficace o dannoso **non** possono partecipare allo studio randomizzato

È possibile chiudere uno studio o modificarne il protocollo?



piano etico

- lo stato di equipoise non è più soddisfatto
 - nuove informazioni esterne a favore o contro il trattamento
 - eventi avversi
 - **differenza di efficacia** da analisi *ad interim*
- non è possibile provare l'ipotesi di efficacia del trattamento entro la conclusione dello studio

È possibile chiudere uno studio o modificarne il protocollo?



piano etico

- lo stato di equipoise non è più soddisfatto
 - nuove informazioni esterne a favore o contro il trattamento
 - eventi avversi
 - **differenza di efficacia** da analisi *ad interim*
- non è possibile provare l'ipotesi di efficacia del trattamento entro la conclusione dello studio

piano logistico/economico: lo studio è fattibile?

- aderenza al protocollo
- problemi di arruolamento
- mancanza di risorse

ECMO in neonati con ipertensione polmonare persistente

	Controlli	Trattati
	trattamenti convenzionali	ECMO
Bracci		
Pazienti arruolati	10	9
Morti	4	0

$$p = 0.054$$

O'Rourke PP et al. *Pediatrics* 1989; **84**:957-63

Ware JH. *Statistical Science* 1989; **4**:298-340

ECMO in neonati con ipertensione polmonare persistente

	Controlli	Trattati
	trattamenti convenzionali	ECMO
Bracci		
Pazienti arruolati	10	9
Morti	4	0

$$p = 0.054$$

ISIS-2 – Second international study of infarct survival

	Controlli	Trattati
	placebo	streptochinasi
Bracci		
Pazienti arruolati	4297	4296
Morti	514 (12%)	395(9.2%)

$$p = 0.00004$$

O'Rourke PP et al. *Pediatrics* 1989; **84**:957-63

Ware JH. *Statistical Science* 1989; **4**:298-340

ISIS-2 Collaborative Group. *Lancet* 1988; ii:349-60

ECMO in neonati con ipertensione polmonare persistente

	Controlli	Trattati
Bracci	trattamenti convenzionali	ECMO
Pazienti arruolati	10	9
Morti	4	0

$$p = 0.054$$

Studio terminato in anticipo per efficacia

ISIS-2 – Second international study of infarct survival

	Controlli	Trattati
Bracci	placebo	streptochinasi
Pazienti arruolati	4297	4296
Morti	514 (12%)	395(9.2%)

$$p = 0.00004$$

Studio portato a conclusione

Pazienti arruolati	17 187
p	< 0.000000014
OR	0.75 (0.68 – 0.82)

Etica individuale

- Sicurezza dei pazienti nello studio
- Terminare lo studio non appena si nota una differenza di efficacia
- Limitare la possibilità che pazienti ricevano il trattamento meno efficace

Etica collettiva

- Nuove conoscenze per migliorare trattamento dei pazienti futuri
- Stima precisa e non biased dell'OR fra i trattamenti

Etica individuale

- Sicurezza dei pazienti nello studio
- Terminare lo studio non appena si nota una differenza di efficacia
- Limitare la possibilità che pazienti ricevano il trattamento meno efficace

Stima imprecisa e biased dell'OR fra due trattamenti

Etica collettiva

- Nuove conoscenze per migliorare trattamento dei pazienti futuri
- Stima precisa e non biased dell'OR fra i trattamenti

Alcuni pazienti continueranno a ricevere il trattamento meno efficace

Termine studio per efficacia

inizio studio



Termine studio per efficacia



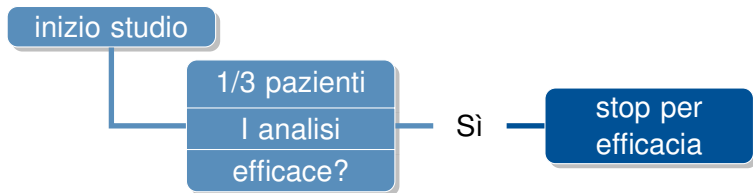
inizio studio

1/3 pazienti

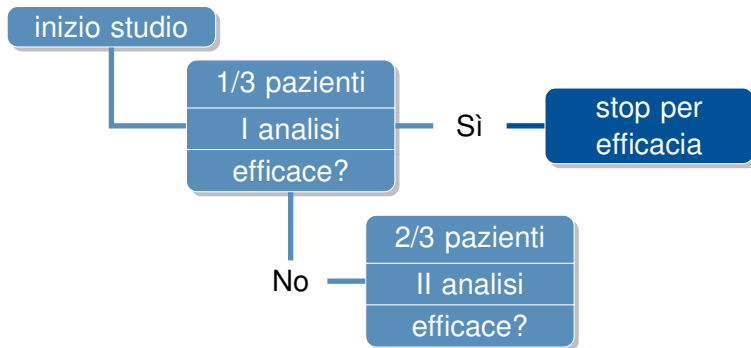
I analisi

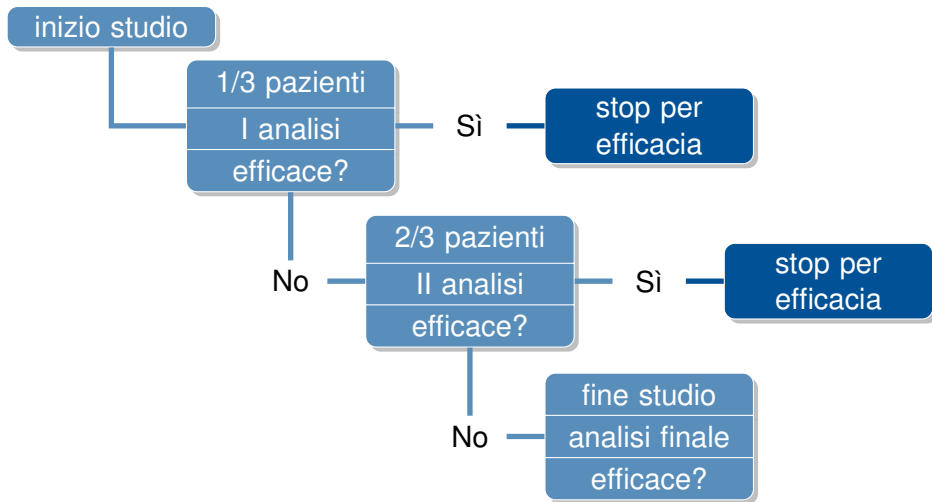
efficace?

Termine studio per efficacia

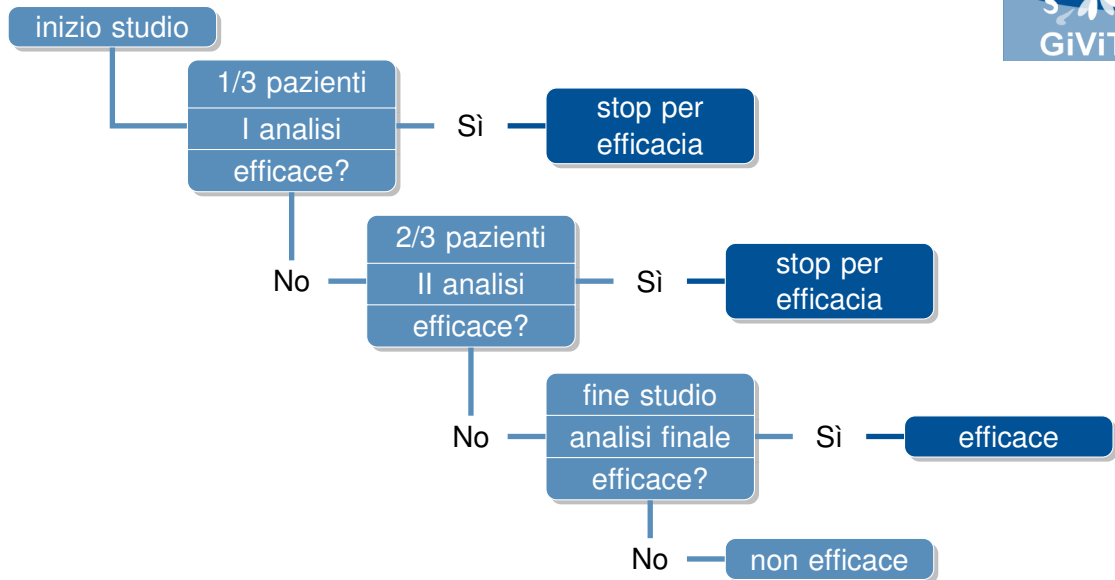


Termine studio per efficacia





Termine studio per efficacia



Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace

Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace

1 000 000

Errore $\alpha = 0.05$

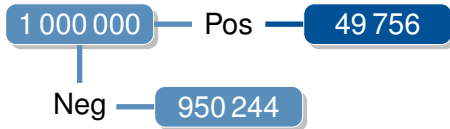
5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace

1 000 000 — Pos — 49 756

I analisi

Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace



I analisi

Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace

1 000 000 — Pos — 49 756

I analisi

Neg — 950 244 — Pos — 32 808

II analisi

Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace

1 000 000 — Pos — 49 756

I analisi

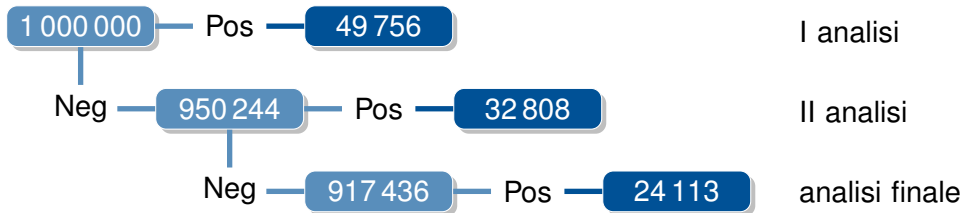
Neg — 950 244 — Pos — 32 808

II analisi

Neg — 917 436

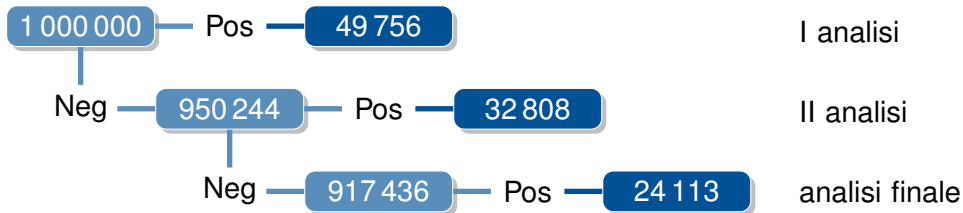
Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace



Errore $\alpha = 0.05$

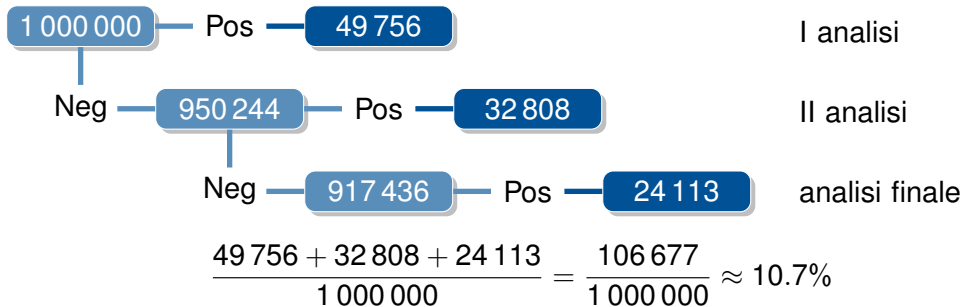
5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace



$$\frac{49\,756 + 32\,808 + 24\,113}{1\,000\,000} = \frac{106\,677}{1\,000\,000} \approx 10.7\%$$

Errore $\alpha = 0.05$

5% di probabilità che il trattamento risulti efficace quando non è efficace



Soluzione

Lo studio si stoppa per efficacia *ad interim* solo se il *p* value è molto minore di 0.05

	trattati	controlli	
vivi	250	200	
morti	50	100	

	trattati	controlli	p
vivi	250	200	0.000003
morti	50	100	

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR
vivi	250	200	0.000003	
morti	50	100		

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

$$\frac{50/250}{100/200} = \frac{0.2}{0.5} = 0.4$$

	trattati	controlli	p	OR
vivi	250	200	0.000003	0.40
morti	50	100		

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4			
morti	1	2			

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4	≈ 1	0.40	0.006 – 11.3
morti	1	2			

$$\frac{1/5}{2/4} = \frac{0.2}{0.5} = 0.4$$

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4	≈ 1	0.40	0.006 – 11.3
morti	1	2			
vivi	60	48			
morti	12	24			

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4	≈ 1	0.40	0.006 – 11.3
morti	1	2			
vivi	60	48	≈ 0.03		
morti	12	24			

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4	≈ 1	0.40	0.006 – 11.3
morti	1	2			
vivi	60	48	≈ 0.03	0.40	
morti	12	24			

$$\frac{12/60}{24/48} = \frac{0.2}{0.5} = 0.4$$

$$OR = \frac{\frac{\text{morti trattati}}{\text{vivi trattati}}}{\frac{\text{morti controlli}}{\text{vivi controlli}}}$$

	trattati	controlli	p	OR	95%-CI
vivi	250	200	0.000003	0.40	0.27 – 0.60
morti	50	100			
vivi	5	4	≈ 1	0.40	0.006 – 11.3
morti	1	2			
vivi	60	48	≈ 0.03	0.40	0.17 – 0.94
morti	12	24			

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi	OR stimato	
			mediana	range interquartile
350	100 000			

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi	OR stimato	
			mediana	range interquartile
350	100 000	79621 (79.6%)		

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi	OR stimato	
			mediana	range interquartile
350	100 000	79621 (79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi	OR stimato mediana	range interquartile
350	100 000	79621 (79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)
166	100 000	44213 (44.2%)		

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi	OR stimato mediana	range interquartile
350	100 000	79621 (79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)
166	100 000	44213 (44.2%)	0.41	(0.35 – 0.46)

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi		OR stimato	
				mediana	range interquartile
350	100 000	79621	(79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)
166	100 000	44213	(44.2%)	0.41	(0.35 – 0.46)
100	100 000	26960	(27.0%)		

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi		OR stimato	
				mediana	range interquartile
350	100 000	79621	(79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)
166	100 000	44213	(44.2%)	0.41	(0.35 – 0.46)
100	100 000	26960	(27.0%)	0.33	(0.28 – 0.37)

Mortalità controlli	47%	OR = 0.53
Mortalità trattati	32%	

numero pazienti	studi simulati	studi positivi		OR stimato	
				mediana	range interquartile
350	100 000	79621	(79.6%)	0.50	(0.44 – 0.56)
166	100 000	44213	(44.2%)	0.41	(0.35 – 0.46)
100	100 000	26960	(27.0%)	0.33	(0.28 – 0.37)

Asimmetria tra efficacia e danno

- diverse motivazioni di chiusura per danno:
 - minore efficacia rispetto a controlli
 - eventi avversi
 - mortalità precoce
 - ...
- non è possibile prevedere nel protocollo tutte le possibilità

Asimmetria tra efficacia e danno

- diverse motivazioni di chiusura per danno:
 - minore efficacia rispetto a controlli
 - eventi avversi
 - mortalità precoce
 - ...
- non è possibile prevedere nel protocollo tutte le possibilità
- **principio di precauzione:** bastano evidenze più deboli per terminare uno studio per danno (p -value più alti)



futilità

Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento



Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento

Conditional Power

Si può terminare uno studio prematuramente se, continuando lo studio, non esistono ragionevoli possibilità di dimostrare che il trattamento è efficace



Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento

Conditional Power

Si può terminare uno studio prematuramente se, continuando lo studio, non esistono ragionevoli possibilità di dimostrare che il trattamento è efficace

	mortalità stimata	pazienti totali
controlli	47%	350
trattati	32%	



Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento

Conditional Power

Si può terminare uno studio prematuramente se, continuando lo studio, non esistono ragionevoli possibilità di dimostrare che il trattamento è efficace

	mortalità stimata	pazienti totali	arruolati	morti		p
controlli	47%	350	166	83	40	0.53
trattati	32%			83	45	

Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento

Conditional Power

Si può terminare uno studio prematuramente se, continuando lo studio, non esistono ragionevoli possibilità di dimostrare che il trattamento è efficace

	mortalità stimata	pazienti totali	arruolati	morti		p	CP
controlli	47%	350	166	83	40	0.53	5%
trattati	32%			83	45		

Asimmetria tra nuovo trattamento e cure standard (controlli)

- Il nuovo trattamento deve risultare più efficace delle cure standard
- Parità di efficacia non è sufficiente a introdurre un nuovo trattamento

Conditional Power

Si può terminare uno studio prematuramente se, continuando lo studio, non esistono ragionevoli possibilità di dimostrare che il trattamento è efficace

	mortalità stimata	pazienti totali	arruolati	morti		p	CP
controlli	47%	350	166	83	40	0.53	5%
trattati	32%			83	45		

Soglia Conditional Power analisi *ad interim* COMPACT-2: 10%

Chi decide?



Chi decide?



comitato esterno di monitoraggio

- garantire la sicurezza dei pazienti
- chiedere analisi *ad interim* fuori dal protocollo
- chiedere di sospendere/chiudere lo studio
- chiedere modifiche al protocollo