

Quanti soggetti?



## Perché si calcola la numerosità campionaria?

Per assicurare che il numero di soggetti coinvolti nello studio clinico permetta di rispondere adeguatamente al quesito di interesse, considerando che:

- uno studio di dimensioni limitate avrà una probabilità elevata di non riuscire a riconoscere un trattamento promettente.
- uno studio di dimensioni eccessive è economicamente oneroso e rischia di sottoporre un eccessivo numero di soggetti ad un trattamento non efficace.

## Come si calcola la numerosità campionaria?


---

Dipende da:

- **obiettivo dello studio** (superiorità, non inferiorità)
- **disegno dello studio** (gruppi paralleli, cross-over, etc..)
- **endpoint primario** (percentuale di "successo", probabilità di sopravvivenza libera da evento, livello medio di piastrine)
- **parametri clinici** (entità dell'effetto, percentuale di drop-out, variabilità del fenomeno)
- **parametri statistici** (tipo di test, livello di significatività, potenza)

## Il calcolo della numerosità per il confronto di proporzioni: studio di superiorità


---


$$n = \frac{[p_t \times (100 - p_t) + p_c \times (100 - p_c)]}{(p_t - p_c)^2} \times f(\alpha, 1 - \beta)$$

- **n** è il numero di pazienti richiesto per ogni braccio di trattamento

## Il calcolo della numerosità per il confronto di proporzioni: il gruppo di controllo


---

$$n = \frac{[p_t \times (100 - p_t) + p_c \times (100 - p_c)]}{(p_t - p_c)^2} \times f(\alpha, 1 - \beta)$$


- $n$  è il numero di pazienti richiesto per ogni braccio di trattamento
- $p_c$  è la proporzione di successi attesa nel gruppo di controllo

## Il calcolo della numerosità per il confronto di proporzioni: l'effetto atteso

---

$$n = \frac{[p_t \times (100 - p_t) + p_c \times (100 - p_c)]}{(p_t - p_c)^2} \times f(\alpha, 1 - \beta)$$


- $n$  è il numero di pazienti richiesto per ogni braccio di trattamento
- $p_c$  è la proporzione di successi attesa nel gruppo di controllo
- $p_t - p_c$  è la differenza fra i trattamenti che si vuole riconoscere

## Quale differenza scegliere?

- La scelta della differenza che si vuole essere in grado di riconoscere è cruciale e influenza la dimensione del campione molto più degli altri fattori
- La differenza deve avere senso sul piano clinico:
  - Studi di superiorità  $\Rightarrow$  minima differenza clinicamente rilevante
  - Studi di non-inferiorità  $\Rightarrow$  massimo svantaggio clinicamente tollerabile

## Il calcolo della numerosità per il confronto di proporzioni: la precisione delle conclusioni

---

$$n = \frac{[p_t \times (100 - p_t) + p_c \times (100 - p_c)]}{(p_t - p_c)^2} \times f(\alpha, 1 - \beta) \quad \leftarrow$$

- $n$  è il numero di pazienti richiesto per ogni braccio di trattamento
- $p_c$  è la proporzione di successi attesa nel gruppo di controllo
- $p_t - p_c$  è la differenza fra i trattamenti che si vuole riconoscere
- $f(\alpha, 1 - \beta)$  è una quantità calcolata a partire da  $\alpha$  e  $\beta$

## L'effetto della precisione sulla numerosità

---

$\alpha$  = **livello di significatività** = errore di primo tipo = probabilità di concludere che un trattamento è superiore (diverso) quando in realtà non lo è

$1-\beta$  = **potenza** = (1 - errore di secondo tipo) = probabilità di riconoscere un trattamento che è realmente superiore (diverso)

$f(\alpha, 1-\beta)$  per i valori più comuni di  $\alpha$  e  $1-\beta$

		$1-\beta$		
	$\alpha$	0,80	0,90	0,95
	0,10	6,2	8,6	10,8
	0,05	7,9	10,5	13,0
	0,01	11,7	13,0	17,8

# Errori di I e II tipo

Differenza reale

NO

SI

Conclusione

I trattamenti  
sono diversi

I trattamenti  
non sono diversi

FP			VP
	I		
		II	
VN			FN

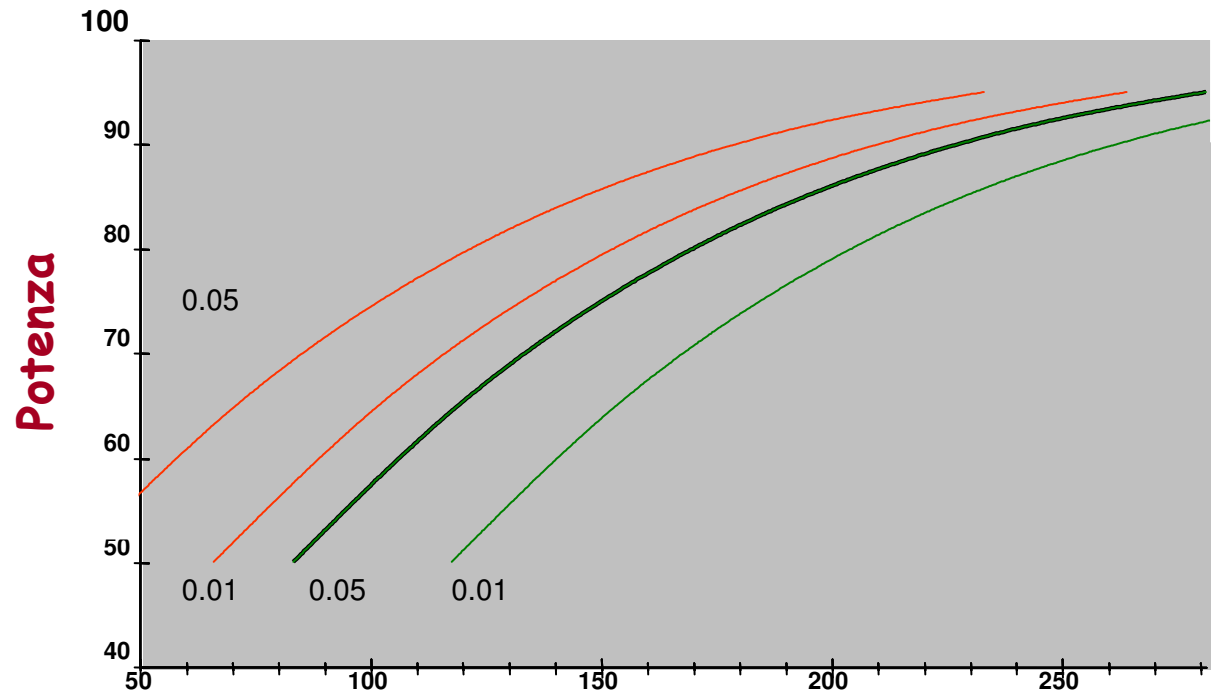
## Come cambia la numerosità

La numerosità cresce ...

con il diminuire  
della differenza  $\delta$

con il diminuire  
dell'errore  $\alpha$

con l'aumentare  
della potenza  $1 - \beta$



# pazienti per gruppo (log-rank test)

S controlli = 0.50

delta = 0.20

delta = 0.15

## Il calcolo della numerosità per il confronto di proporzioni: esempio

---

$$n = \frac{[p_t \times (100 - p_t) + p_c \times (100 - p_c)]}{(p_t - p_c)^2} \times f(\alpha, 1 - \beta)$$

$$n = \frac{(75 \times 25) + (60 \times 40)}{(75 - 60)^2} \times 7,9$$

$$= 150 \text{ per braccio}$$

## Le coordinate del disegno clinico (fase III)

---

La valutazione dell'effetto

Il ruolo del ricercatore

Il tipo di domanda

Il gruppo di controllo

Le modalità della valutazione

Le modalità del confronto

Il numero di domande

La popolazione obiettivo

La definizione di efficacia

Lo scopo primario

Studi controllati *vs* non controllati

Osservazione *vs* sperimentazione

Superiorità *vs* non inferiorità

Trattamento attivo *vs* placebo

In aperto *vs* doppio cieco

Tra soggetti *vs* entro soggetto

1 *vs* > 1

Omogenea *vs* eterogenea

Clinica *vs* intermedia

Esplicativo *vs* pragmatico

# Il disegno secondo la strategia di studio

---

	<u><i>Esplicativa</i></u>	<u><i>Pragmatica</i></u>
Obiettivo primario	Acquisire conoscenze	Fornire indicazioni utili per la pratica clinica
Criteri di selezione	Molto restrittivi	Poco restrittivi
Generalizzabilità delle conclusioni	Limitata	Elevata
Endpoint primario	Clinico o surrogato	Clinico
Valutazione dell'endpoint primario	Rigidamente controllata	Secondo pratica clinica

Può funzionare?

Funziona?