

LISTEN, THINK AND PLAN

Dall'idea al protocollo di studio

Metodologia degli studi clinici in diabetologia

ANGELO CIGNARELLI

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

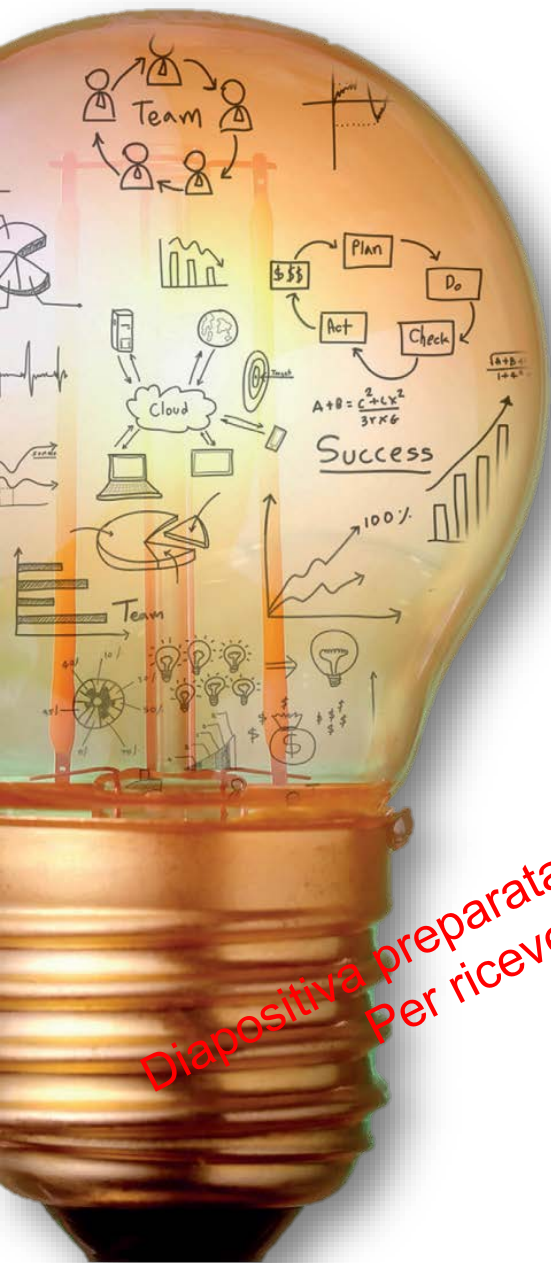
DIPARTIMENTO DELL'EMERGENZA E DEI TRAPIANTI DI ORGANI
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGIA, ANDROLOGIA E MALATTIE METABOLICHE



SID ACADEMY
Bologna, 20 marzo 2018



Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il viaggio dell'eroe

Joseph Campbell

In tutti i *miti di eroi*, tramandati per millenni dagli esseri umani, si cela in realtà un'**unica storia**, una storia che si dipanava in 12 tappe. Questa storia archetipica è talmente *potente* che ogni volta che è stata ripresa nella letteratura o nella cinematografia, ha portato gli autori ad un enorme successo.

Star Wars, The Matrix, Il Signore degli Anelli, Harry Potter: ognuna di queste saghe riprende il *viaggio*



Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Le tappe del viaggio dell'eroe

MONDO ORDINARIO

- Il viaggio dell'Eroe inizia con un desiderio interiore di andare alla ricerca di qualcosa o inizia con il sentire una **chiamata** dall'esterno da parte di qualcuno che chiede l'aiuto del protagonista.
- Di solito all'inizio c'è una certa resistenza (**rifiuto**) a rispondere alla chiamata in quanto significa lasciare una comoda esistenza fatta di certezze e avventurarsi nell'ignoto esponendosi al pericolo fisico e psicologico.
- In alcuni casi, una guida (**mentore**) o un aiuto soprannaturale intervengono nella prima parte del viaggio dell'eroe.
- Il superamento della prima soglia esprime il superamento del mondo ordinario e l'ingresso nel mondo dell'avventura. Il superamento della soglia comporta anche lo scontro con i **guardiani della soglia** che tenteranno di ostacolare l'eroe.

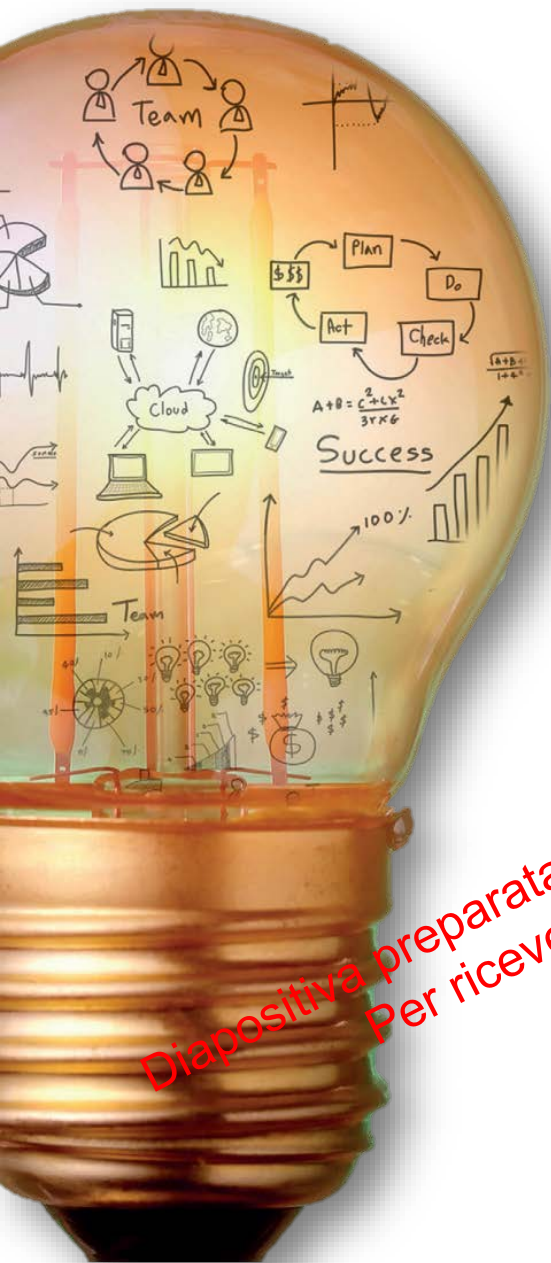
Le tappe del viaggio dell'eroe

MONDO STRAORDINARIO

- Una volta entrato nel mondo straordinario, l'eroe ha spesso momenti di dubbio e di disperazione, questa fase è spesso chiamata "Il ventre della balena".
- L'avvicinamento alla caverna più profonda esprime gli ultimi preparativi dell'eroe per affrontare la prova centrale dell'avventura.
- **La prova centrale** esprime la sfida più importante che dà un senso a tutta l'avventura.
- **La ricompensa** esprime il momento in cui l'eroe, dopo essere sopravvissuto alla morte, avanza pretese sulla sua ricompensa.

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it





Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Confronto dell'efficacia di due farmaci

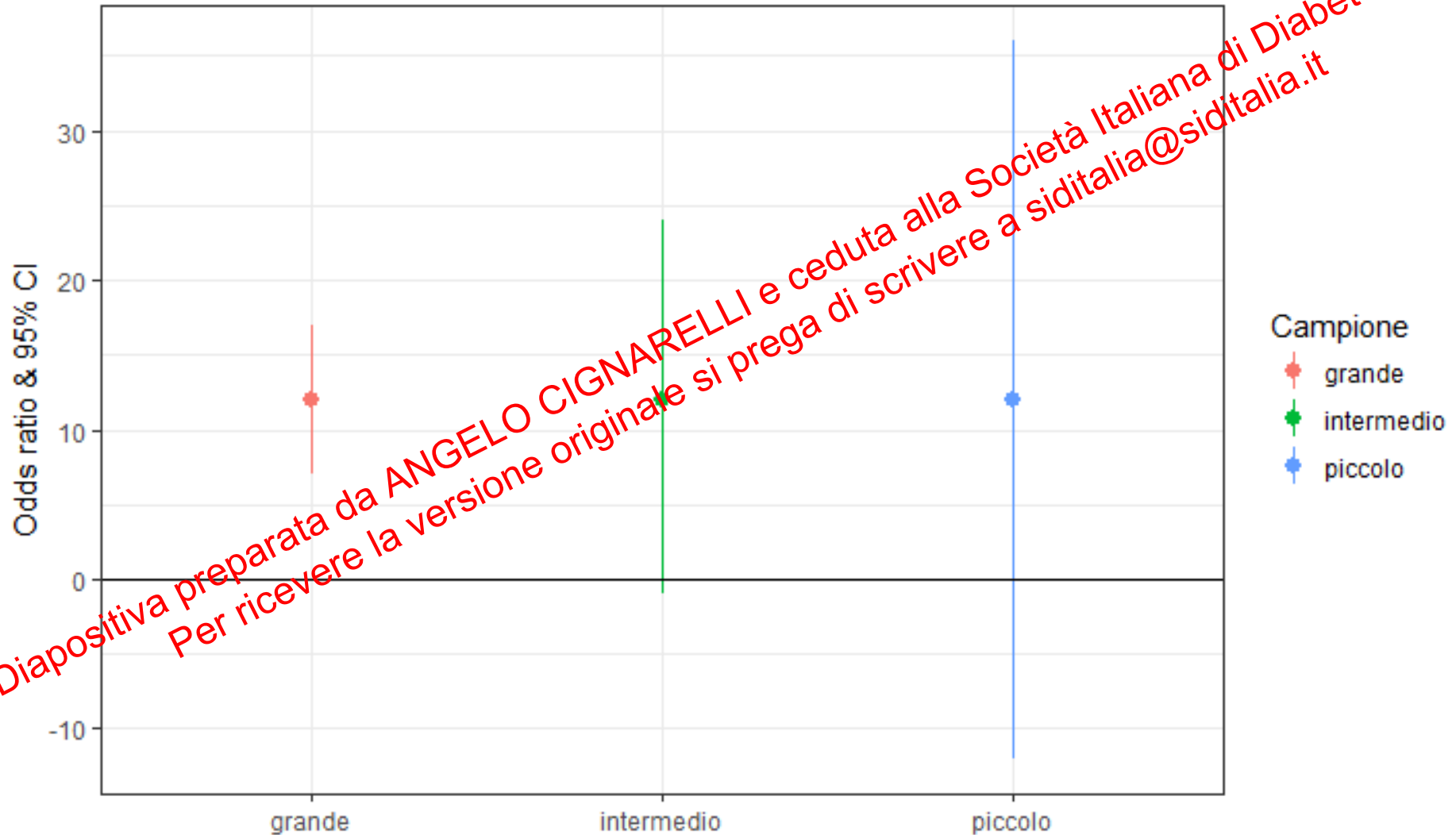
	GiùGlic	OkDiab
Efficace	20	17
Non Efficace	5	8
Totale	25	25

	GiùGlic	OkDiab
Efficace	80	68
Non Efficace	20	32
Totale	100	100

	GiùGlic	OkDiab
Efficace	400	340
Non Efficace	100	160
Totale	500	500

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Absence of evidence is not evidence of absence.



Level of statistical power in published trials with null results

- Out of 102 null trials, only 36% had 80% power to detect a relative difference of 50% between groups and only 16% had 80% power to detect a more modest 25% relative difference
- 32% of null trials reported any sample size calculations in the published report



Diapositiva preparata da ANGELO CICCONARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a spiditalia@siditalia.it

Consequences of having a study that is too large

- waste of resources
- recruiting an excessive number of participants may be unethical, particularly in a randomized controlled trial where an unnecessary doubling of the sample size may result in twice as many patients receiving placebo or potentially inferior care, as is necessary to establish the worth of the new therapy under consideration

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il sample size si stabilisce in base:

A. A p-value

B. Risorse in possesso

C. A p-value , power,
differenza
standardizzata

D. Alla richiesta della
rivista su cui
pubblicare

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Factors that affect sample size calculations

Factor	Magnitude	Impact on identification of effect	Required sample size
P value	Small	Stringent criterion; difficult to achieve 'significance'	Large
	Large	Relaxed criterion; 'significance' easier to attain	Small
Power	Low	Identification unlikely	Small
	High	Identification more probable	Large
Effect	Small	Difficult to identify	Large
	Large	Easy to identify	Small

p e Power (1-beta)

p è la probabilità di cogliere una differenza quando non esiste, ovvero la differenza sia dovuta al caso

Convenzione:

0.05-0.01

Type I error
(false positive)



Type II error
(false negative)



Potenza è capacità di cogliere delle differenze, quando queste differenze esistono.

Convenzione:

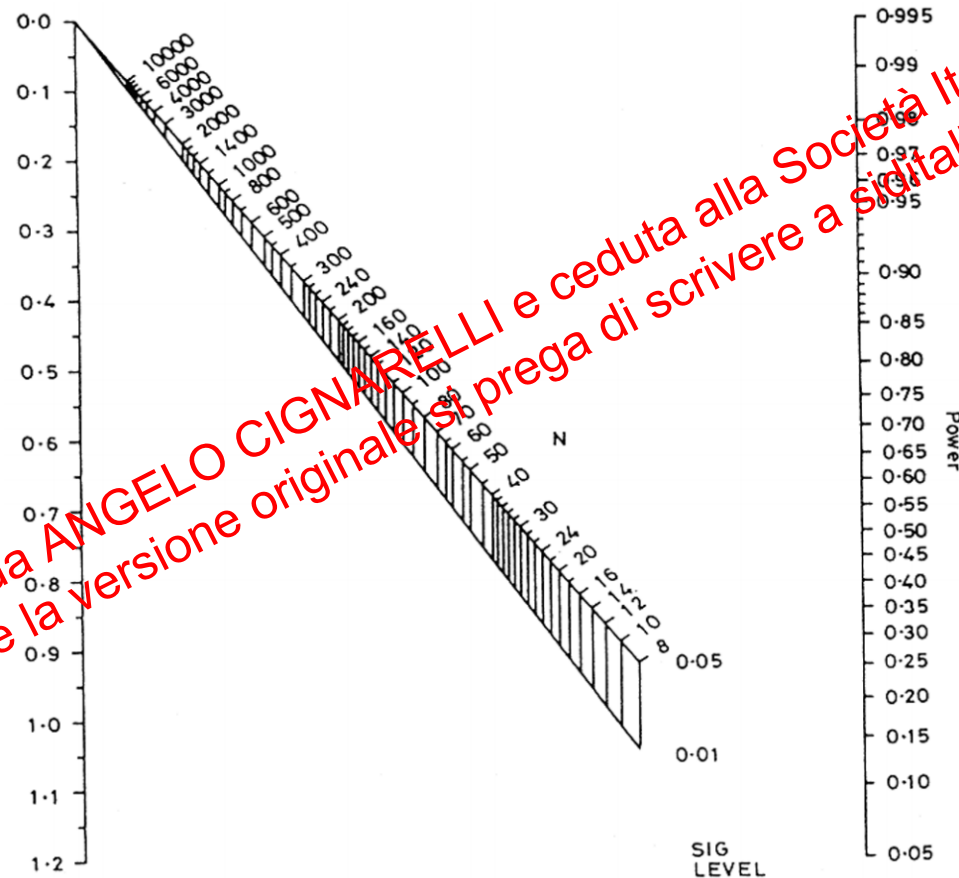
0.80-0.90

α

β

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Nomogram for calculating sample size or power



Reproduced from Altman D.G. **How large a sample?** In: Gore SM, Altman DG (eds). *Statistics in Practice*. London, UK: British Medical Association; 1982

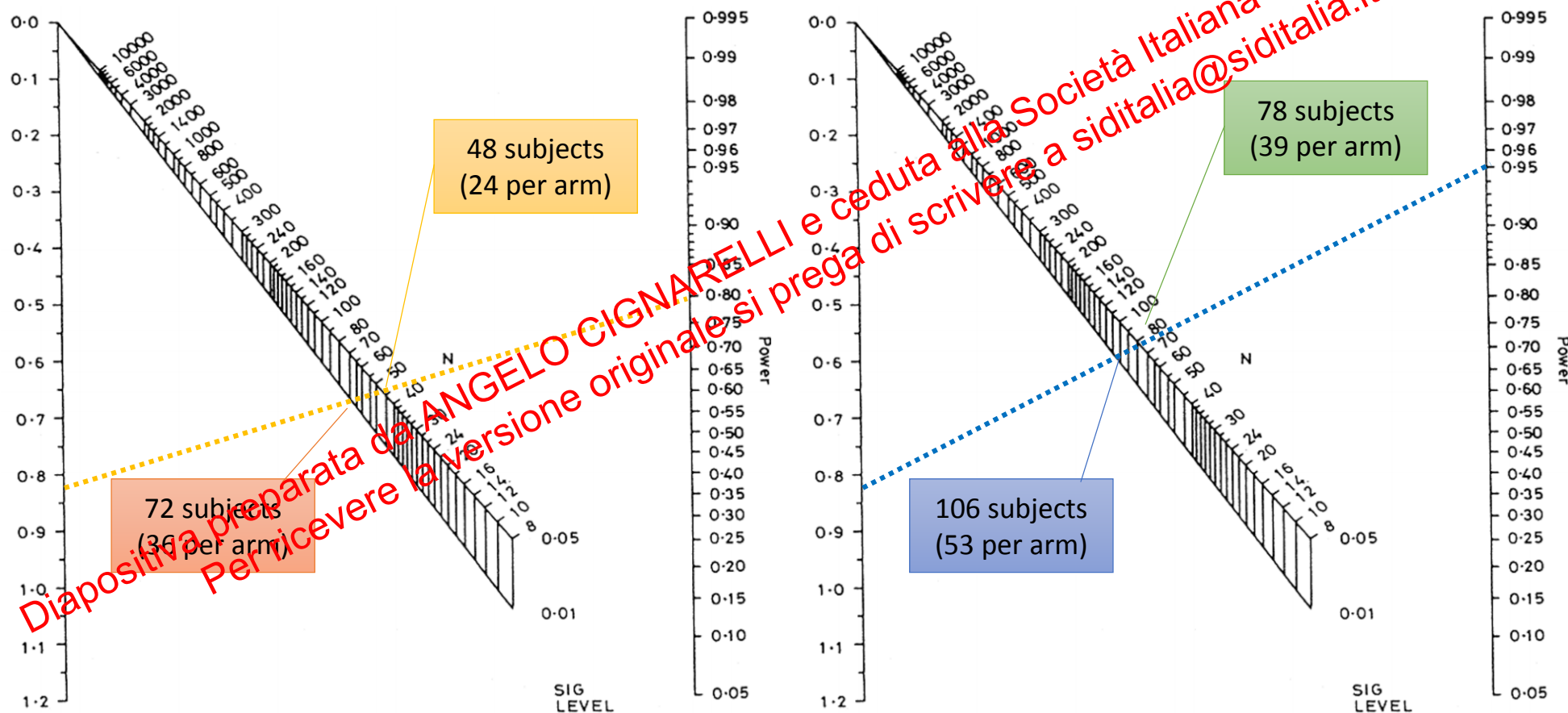
Sample size calculation for a difference in means.

$$\text{Standardized difference} = \frac{\text{Target difference}}{\text{Standard deviation}}$$

- Target difference → 0.5%
- A1c of the population (i.e. 8%)
- Expected A1c (7.5%)
- Standard deviation: 0.6%
- $0.5/0.6 \rightarrow \mathbf{0.83}$

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Nomogram for calculating sample size or power



Reproduced from Altman D.G. **How large a sample?** In: Gore SM, Altman DG (eds). *Statistics in Practice*. London, UK: British Medical Association; 1982

Alternative approach

Commonly used values for
C_{p,power}

$$n = \frac{2}{d^2} \times C_{p,power}$$

$$= 2 / 0.83^2 \times 7.9$$

$$= 29.79$$

≈ 30 per arm

P	Power (%)			
	50	80	90	95
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8

Sample size calculation for a difference in proportions

$$\text{Standardized difference} = \frac{(p_1 - p_2)}{\sqrt{p(1 - p)}}$$

- Numerator

- P1 (0.20) – p2(0.10) → 0.1%

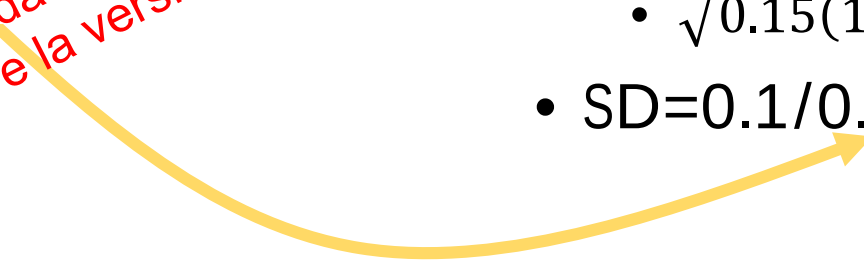
- Denominator

- Mean p=0.15

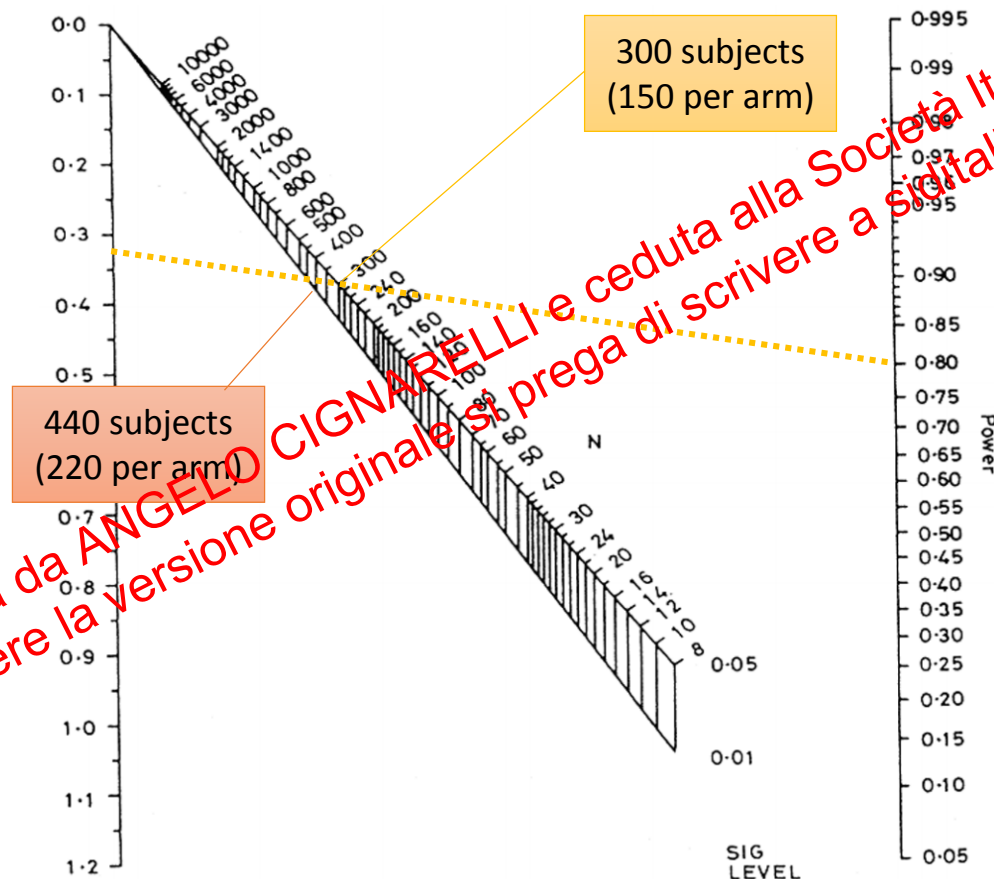
- $\sqrt{0.15(1 - 0.15)}=0.35$

- SD=0.1/0.35=**0.28**

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Nomogram for calculating sample size or power



Reproduced from Altman D.G. **How large a sample?** In: Gore SM, Altman DG (eds). *Statistics in Practice*. London, UK: British Medical Association; 1982

Alternative approach

Commonly used values for

α , p , power

$$n = \frac{[p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2} \times c_{p, \text{power}}$$

$$n = \frac{(0.2 \times 0.8) + (0.1 \times 0.9)}{0.12^2} \times 7.9$$

$n = 73$ per arm

P	Power (%)			
	50	80	90	95
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8

Key points

- Many **apparently null studies may be under-powered** rather than genuinely demonstrating no difference between groups
- Studies must be **adequately powered** to achieve their aims, and appropriate sample size calculations should be carried out at the design stage of any study.
- **Estimation of the expected size of effect can be difficult** and should, wherever possible, be based on existing evidence and clinical expertise. It is important that any estimates be large enough to be clinically important while also remaining plausible.

Thank you for your attention

Diapositiva preparata da ANGELO CIGNARELLI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Viandante sul mare di nebbia
Caspar David Friedrich

